

**Der Einfluß eines 19-Nor-Steroids auf die  
Hypophysen-Nebennierenrindenachse**

**THEODOR REGENSBURGER**







Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. E. K. Frey

---

# **Der Einfluß eines 19-Nor-Steroids auf die Hypophysen-Nebennierenrindenachse**



---

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

**THEODOR REGENSBURGER**

**MÜNCHEN 1958**

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Referent: Prof. Dr. E.K. Frey

Dekan: Prof. Dr. W. Büngeler

Tag der mündlichen Prüfung: 10.6.1958

Meinen Eltern

in

Dankbarkeit gewidmet.

Herrn Prof. Dr. E.K. Frey darf ich sehr danken, daß er mir die Möglichkeit gab, an seiner Klinik meine Dissertation durchzuführen.

Herrn Oberarzt Dr. Hartenbach danke ich für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung bei der Ausarbeitung der Dissertation.

## Inhaltsübersicht

|                                                                                               | Seite |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A. EINLEITUNG .....                                                                           | 7     |
| B. THEORETISCHER TEIL:                                                                        |       |
| I. Das Stressproblem .....                                                                    | 9     |
| II. Die Hypophysen-NNR-Achse .....                                                            | 12    |
| III. Die NNR-Steroidhormone :                                                                 |       |
| a) Entwicklung .....                                                                          | 15    |
| b) Chemie .....                                                                               | 15    |
| c) Die C <sub>21</sub> -Steroide .....                                                        | 16    |
| d) Biogenese und Stoffwechsel der C <sub>21</sub> -Steroide .....                             | 18    |
| e) Physiologischer Wirkungsmechanismus der C <sub>21</sub> -Steroide                          | 20    |
| IV. Die Androgene:                                                                            |       |
| a) Entwicklung .....                                                                          | 27    |
| b) Chemische Grundlagen .....                                                                 | 27    |
| c) Biosynthese und Stoffwechsel .....                                                         | 28    |
| d) Physiologischer Wirkungsmechanismus verschiedener<br>Androgene im Eiweißstoffwechsel ..... | 30    |
| e) Einfluß synthetischer Androgene auf die NNR .....                                          | 38    |
| V. Die 19-Nor-Steroide:                                                                       |       |
| a) Vorläufer der 19-Nor-Steroide .....                                                        | 44    |
| b) Bemerkungen zur chemischen Struktur .....                                                  | 45    |
| c) Die 19-Nor-Steroide und ihre androgene und metabolische<br>Potenz .....                    | 45    |
| C. PRAKTISCHER TEIL:                                                                          |       |
| I. Methodik .....                                                                             | 50    |
| II. Untersuchungsergebnisse:                                                                  |       |
| a) Durabolinbehandlung .....                                                                  | 52    |
| b) Durabolinbehandlung + ACTH-Belastung .....                                                 | 54    |
| c) ACTH-Belastung vor und nach Durabolinbehandlung ...                                        | 56    |
| III. Diskussion .....                                                                         | 57    |
| IV. Vorschläge zur Therapie .....                                                             | 63    |
| V. Zusammenfassung .....                                                                      | 64    |
| Literaturverzeichnis .....                                                                    | 66    |



## A. EINLEITUNG

Selye, einer der bekanntesten Hormonforscher unserer Zeit, bezeichnete einmal die Hypophyse als den Kapellmeister im Konzert der Körpersäfte. Neuere Theorien und Untersuchungen sprechen zwar von weiteren übergeordneten Zentren im Zwischenhirn, die auf nervöser Basis (direkte Verbindungen wurden bisher noch nicht nachgewiesen) die Hormonproduktion der Hypophyse steuern sollen. Fest steht jedoch, daß die Hypophyse der Knotenpunkt der Hormonproduktion des Körpers ist, von dem aus der Hormonhaushalt "dirigiert" wird. Wie aber die Güte eines Konzerts nicht nur von der Güte des Dirigenten, sondern zum großen Teil von der Einzelleistung und dem Zusammenspiel der Orchestermitglieder abhängt, hängt, medizinisch ausgedrückt, die hormonelle Regulation des Körpergeschehens nicht allein von einer geordneten Steuerung durch die übergeordneten Zentren, sondern im wesentlichen von der morphologischen Beschaffenheit und der sich daraus ergebenden sekretorischen Leistungsfähigkeit der einzelnen innersekretorischen Drüsen sowie deren gegenseitigem Einfluß aufeinander ab. Dieser gegenseitige Einfluß kann sich auf dreierlei Art und Weise auswirken:

- 1) Er kann auf einer morphologischen Veränderung einer Hormondrüse durch das Hormon einer anderen Drüse und der daraus entstehenden Produktionsdysregulation beruhen.
- 2) Er kann sich in einem Synergismus bzw. Antagonismus der circulierenden Hormone auswirken.
- 3) Er kann sich in einer Aktionsverschiebung der Hormone in den für sie zuständigen Gewebe äußern. Letzteres sind im wesentlichen Veränderungen im Zellstoffwechsel, in der Beschaffenheit der Gewebe, in der Beantwortung entzündlicher Reize usw.

Es ist nun offensichtlich, daß diese Wechselbeziehungen nicht scharf gegeneinander abzugrenzen sind und letzten Endes die eine durch die andere zu erklären sein wird. Wir sind aber, wollen wir diesen Beziehungen auf die Spur kommen, darauf angewiesen, die dabei auftretenden Veränderungen nach den oben angeführten Gesichtspunkten zu eruieren und sie dann gegenseitig zu vergleichen.

Dies kann somit

- 1) durch Größenmessung und histologische Untersuchung der Veränderungen an der Drüse nach Einwirkung eines Hormons einer anderen Drüse,
- 2) durch Messung der Konzentration der Hormone und ihrer Abbauprodukte in den Körpergeweben und -flüssigkeiten und
- 3) durch Untersuchung der Veränderungen in Konstitution und Stoffwechsel der hormonellen Erfolgsgewebe nach gleichzeitiger Einwirkung verschiedener Hormone auf sie, geschehen.

Es wurde nun in den letzten Jahren und Jahrzehnten in allen Ländern der Erde Versuch an Versuch gereiht diese Zusammenhänge zu erforschen, was auf die Entdeckung und chemische Herstellung immer neuer Hormone einsetzen mußte. So lieferte jeder, der mit Hormonen zu tun hatte, einen "Ton" zu dem noch unvollendeten "Konzert der Körpersäfte".

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die NNR und ihre Hormone. Es war unsere Aufgabe festzustellen, wird die Hormonsekretion der Cortex durch Sexualsteroiden, insbesondere durch das aus der Reihe der 19-Nor-Steroide vor kurzer Zeit entwickelte Durabolin (1) beeinflusst und wenn ja, welche Möglichkeiten der therapeutischen Verwendung ergeben sich dann in diesem Bereich für das neue Androgen.

## B. THEORETISCHER TEIL

### I. Das Stressproblem.

In der Physik bedeutet ein Stress das Ergebnis der Einwirkung einer Kraft auf einen Widerstand. Biologisch versteht man darunter die Summe der durch einen Stressor ausgelösten stereotypen unspezifischen Reaktionen (2). Selye (3) bemerkte im Jahre 1936 bei Versuchen mit rohen Sexualdrüsenextrakten an Ratten ein starkes Anschwellen der Nebennierenrinde (NNR), eine Schrumpfung des thymolymphatischen Apparates und eine Veränderung des Blutbildes sowie der Magen- und Duodenalschleimhaut. Er glaubte ein neues Hormon gefunden zu haben und reinigte die rohen Extrakte mehr und mehr, um sein neues Hormon zu isolieren. Doch zu seiner Enttäuschung nahmen mit zunehmender Reinigung diese unspezifischen Erscheinungen ab. Auf der anderen Seite erzielte er auch mit Extrakten anderer Drüsen und Organe, ja sogar mit Formalin und anderen Chemikalien dieselben Erscheinungen an Nebenniere (NN), Lymphknoten, Blutbild, Magen und Duodenum. Da reifte in ihm der Gedanke, daß diese meßbaren körperlichen Veränderungen eine Folge der Anpassungsversuche des Körpers an qualitativ verschiedene Stoffe seien. Er faßte diese Erscheinungen unter dem Begriff des Adaptationssyndroms (AAS) zusammen. Bald zeigte sich, daß auch Infektionen, Intoxikationen, Traumen, nervöse Belastung, Kälte, Muskelarbeit oder Röntgenstrahlen zum AAS führten, obwohl die spezifischen Aktionen all dieser Reize sehr verschieden waren (4). Durch spätere Untersuchungen ergab sich ein dreiphasiger Verlauf der Stressbeantwortung des Körpers.

- 1) Die sog. Alarmreaktion in der die Adaptation noch nicht erreicht ist.
- 2) Das Widerstandsstadium mit optimaler Adaptation.
- 3) Das Stadium der Erschöpfung, in dem die erreichte Anpassung wieder verloren gegangen ist.

Bei Adrenalektomie fiel nun im Falle eines Stresses die Involution des thymolymphatischen Apparates und die Veränderungen des Blutbildes aus. Die gastrointestinalen ulcera dagegen zeichneten sich noch deutlicher ab als bei den Kontrolltieren. Wurden die Versuchstiere mit ungereinigten Hormonextrakten der

NNR behandelt, traten die vorher ausgefallenen Erscheinungen trotz des Fehlens der NN auf, die gastroint. ulcera jedoch waren vermindert vorhanden.

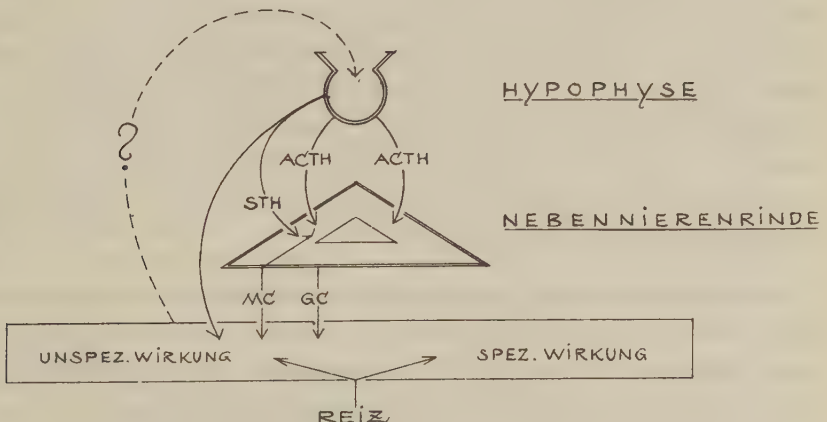
1937 fand Selye, daß Hypophysektomie eine Antwort der NN während der Alarmreaktion verhinderte und schloß daraus, daß in einer Stress-Situation die Cortex durch die vermehrte Produktion eines 1924 von Evans entdeckten, jedoch erst 1943 von Li (5) und Sayers (6) aus rohen Hypophysenvorderlappen (HVL)-extrakten isolierten adrenocorticotropen Hormons = ACTH, zu gesteigerter Aktivität angeregt wird (7). 1943 beschrieben Selye, Pentz und Irene (8, 2) bei Versuchen mit Mineralocorticoiden (MC) dabei auftretende sog. Hypertensions- und rheumatische Erkrankungen wie z. B. Nephrosklerose, Hypertonie, Gefäßschädigungen (Periarthritis nodosa, hyaline Nekrosen der Arteriolen) sowie arthritische Veränderungen, jedoch keine Veränderung des thymolymph. Apparates und des Blutbildes. Glucocorticoide (GC) führten zu Involution des th.l. Apparates und während der Alarmreaktion zu Veränderungen im Blutbild (Eosinopenie, Lymphopenie, Polynucleose), verhinderten jedoch die durch die MC erzeugten rheumatischen und kardiovaskulären Veränderungen. So sind diese beiden Arten der Corticoide in vielerlei Hinsicht Antagonisten (9, 10).

Im Verlauf weiterer Untersuchungen ergab sich, daß das somatotrope Hormon (STH) des HVL dazu neigt, die ACTH-Effekte (Stimulation der NNR, th.l. Involution, Katabolismus, Lymphopenie, Eosinopenie, Antiphlogismus) auszugleichen. Dabei kam es nicht so sehr auf die Konzentration der beiden Hormone, als vielmehr auf das gegenseitige Verhältnis an. Es scheint, daß das STH sowohl die NN zur MC-Produktion anregt, als auch die peripheren Gewebe für die MC sensibilisiert.

Selye (4) folgerte nun im weiteren, daß die Stärke der pathogenen Wirksamkeit aller Stressoren größtenteils von der funktionellen Intaktheit des Hypophysen-NNR-Systems abhängig sei. Letzteres kann die Abwehrkräfte des Körpers gegen Stresseinwirkung entweder fördern oder hemmen. Entgleisungen des Adaptationsmechanismus sind somit ein wesentlicher Faktor für die Entstehung gewisser Krankheiten, sog. "Adaptationskrankheiten". Was sind nun die wesentlichsten Entgleisungen des Adaptationssystems:

- 1) Eine absolute Steigerung oder Verminderung der STH- und Corticoidproduktion während des Stress.
- 2) Ein Mißverhältnis zwischen der ACTH- und Glucoc.-Produktion auf der einen und STH- und MC-Produktion auf der anderen Seite.
- 3) Stressbedingte Stoffwechselstörungen, die die Reaktion des betroffenen Organs gegen STH, ACTH und Corticoide verändern (sog. "conditioning phenomen").
- 4) Eine abnorme Reaktion von Organen, die außer der H-NN-Achse letztlich auch am Stressgeschehen teilnehmen (z. B. neurovegetatives System, Leber, Niere usw.).

Die oben genannten "conditioning factors" sind es auch, die den beim gleichen Stressor (gleiche Intensität und Spezifität) auftretenden Polymorphismus im AAS erklären, wobei noch die individuell verschiedene Reaktionsverfassung (Erbgut, Konstitution, Disposition) eine nicht unwesentliche Rolle spielt und nur wenn alle diese Faktoren erfaßt und ihre gegenseitige Korrelation geklärt ist, wird auch das Stressproblem in seiner vollen Bedeutung erfaßt sein.



## II. Die Hypophysen-NNR-Achse.

Wie oben schon erwähnt, beobachtete Evans 1924 bei Injektionen mit rohen Hypophysenextrakten eine starke Größenzunahme der NNR. Der Schluß, ein NNR-spezifischer Wirkstoff müsse von der Hypophyse produziert werden, lag nahe. 1933 gelang es Collip (11) und 10 Jahre später Li (5) und Sayers (6) ein reines Protein mit adrenocorticotroper Wirkung aus H.-Extrakten zu isolieren. Erst 1948 war es möglich, das Hormon in solchen Quantitäten herzustellen, um klinische Versuche an Gesunden durchführen und das Hormon in der Behandlung verschiedener Krankheiten anwenden zu können (12, 13, 14). 1949 berichteten Hench et al. (15) von der erstaunlichen Wirkung von Cortison und ACTH bei chron. rheum. Erkrankungen. Diese Erkenntnisse lösten natürlich eine Welle von Untersuchungen und Veröffentlichungen aus, die aber hier nicht von unmittelbarer Bedeutung sind.

Wir wollen nun einen Abriß über den heutigen Stand der Erkenntnisse über die Bedeutung der H-NNR-Achse geben, soweit er im Rahmen dieser Arbeit notwendig ist.

Der HVL bildet ein adrenocorticotropes Hormon. Ungewiß ist noch, ob es von den acidophilen oder basophilen Zellen gebildet wird (16). Im Blut und Harn kann nach Taylor (17) unter normalen Bedingungen kein ACTH nachgewiesen werden. Als Maß für die Aktivität eines ACTH-Präparates dient der sehr empfindliche Ascorbinsäuretest an der hypophysektomierten Ratte nach Sayers et al. (18). Für klinische Zwecke wird die indirekte Methode der Cortisonbestimmung als Maß der Wirksamkeit eines ACTH-Präparates oder der ACTH-Produktion verwendet.

Wir fanden nun in der Literatur die Frage besprochen, ob die NNR nur durch dieses eine Corticotrophin gesteuert wird oder ob noch andere Stoffe oder Faktoren dabei eine Rolle spielen. Zusammenfassend läßt sich jedoch sagen, daß ein eindeutiger Beweis weder für noch gegen die verschiedenen Theorien erbracht wurde. Es darf also bis zum Gegenbeweis angenommen werden, daß nur das ACTH für die Sekretion der NNR-Hormone verantwortlich zeichnet. Das Hormon besitzt auch eine absolute Affinität zur NNR, was mit radioaktivem ACTH von Sonenberg (19) bewiesen wurde.

Was nun die Wachstumszunahme der NNR und damit deren Sekretionsleitung unter ACTH-Einwirkung betrifft, so kommt es dabei nicht, wie man zunächst meinen möchte, auf die Dosishöhe und Dauer der Hormoneinwirkung an, sondern vielmehr auf die sog. Wirkungskonstanz des Hormons an. So erklärte sich auch, daß zu Therapie- und Versuchszwecken beigebrachtes ACTH bei intram. und subcut. Applikation nur den Bruchteil des klinischen Effektes einer drei- bis vierstündigen Dauertropfinfusion hat (20, 21). Wie wird nun die Aktivität der H-NNR-Achse reguliert:

#### 1) Humoral:

Die ACTH-Sekretion wird durch die Corticoidkonzentration des Blutes umgekehrt proportional gesteuert, d.h. ein Anstieg des Blutcorticoidtiters führt zu einer Abnahme der ACTH-Sekretion und umgekehrt (22). Dabei sind nicht die Gesamtcorticoide maßgebend, sondern hauptsächlich die 11-17-O-Corticoide. Exogene ACTH-Zufuhr muß somit via NNR zu einer Verminderung der endogenen Produktion des Hormons führen, während exogene Corticoide sowohl die ACTH-Sekretion als auch reflektorisch die Corticoidproduktion vermindern. Bei längerer ACTH-Behandlung oder Stress-einwirkung kann es letztlich zur Hypertrophie der NNR (mit anschließender Insuffizienz (25)), bei Corticoidbehandlung zu einer Atrophie der NNR kommen (25, 26). Diese morphol. Veränderungen sind reversibel. So kommt also eine exogene Hormonzufuhr in ihren Auswirkungen in jedem Falle einer Hormonüberdosierung gleich. Im Falle eines Stress werden infolge der obligaten Erhöhung der ACTH-Sekretion wesentlich höhere NNR-Hormonmengen benötigt, um diese wieder zu neutralisieren. Dabei ist die humorale Selbstregulierung der Hyp.-NNR-Achse im Falle eines Stress deutlich unabhängig von zentraler und vegetativer Beeinflussung.

#### 2) Zentral-Vegetativ:

Wie schon in der Einleitung erwähnt, wird eine zentrale Steuerungs- und Beeinflussungsmöglichkeit im Hypothalamus auf neurohumoraler Basis angenommen. Weiterhin scheint eine indirekte oder direkte Beeinflussung des Hyp.-NNR-Systems über oder durch das vegetative Nervensystem zu existieren, da direkt in die Hypophyse (23) oder intravenös injiziertes Adrenalin (24) zu einer gesteigerten ACTH-Sekretion führte.

Zusammenfassend dürfen wir sagen:

Ein adrenalintakter Organismus beantwortet Belastungen jeglicher Art (Stress), sofern sie einen Großteil der Körperzellen betreffen ("systemat. Stress") entweder gleichmäßig und direkt ("unspezif. Stress") oder über Zellkomplexe bzw. ein Organ ("spezif. Stress") mit von Fall zu Fall gleichförmigen Abwehrreaktionen. Dabei decken sich die Symptome (negative N-Bilanz, gestörte Kohlehydratausnützung, Ketosis, Wasserretention, neg. K-Bilanz, Involution des Lymphgewebes, Eosinopenie, vermehrte Corticoidausscheidung im Harn) mit jenen einer exogenen ACTH/NNR-Hormonzufuhr, d.h. einer ACTH/NNR-Hormonüberdosierung. Da nun aber die vermehrte Produktion beider Hormone während eines Stress nur als Abwehrmaßnahme des Körpers einen Sinn haben kann, müßten auch bei adrenalekt. Tieren exogene Hormondosen die Abwehrkräfte des Körpers erhöhen, was jedoch nach Ingle (27) nicht der Fall ist. Die Rolle der H -NNR-Achse ist somit nur in einer Sensibilisierung des Organismus für Stress zu verstehen. Die Stressreaktion kann also als unspezif. Wirkung der NNR-Hormone bezeichnet werden. Auch die physiol. Wirkung von ACTH/NNR-Hormon ist, wie aus dem oben erwähnten Beispiel bezüglich des lymph. Gewebes, der Eosinopenie und anderem hervorgeht, unspezifisch. Die Aufgabe der H -NNR-Achse besteht also darin, die Produktion der NNR-Hormone entsprechend dem Körperbedarf zu regulieren und somit dem Körper durch Sensibilisierung die für den Notfall benötigten Abwehrkräfte zu garantieren.

### III. Die NNR-Steroidhormone.

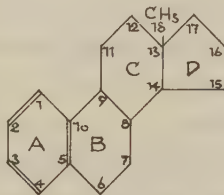
#### a) Entwicklung:

Während der letzten Jahrzehnte nahm das Interesse an der NNR und ihren Hormonen unter physiol. wie pathol. Bedingungen in steigendem Maße zu. Addison war es, der schon 1853 das typische klinische Bild einer Rindeninsuffizienz beschrieb. Ein Jahr später führte Brown-Sequard die erste experim. Adrenalektomie aus. 1896 behandelte Osler zum erstenmal einen morbus Addison mit Extrakten der NNR. Im Jahre 1913 erkannte Riedl, daß die Cortex im Bezug auf ihre Hormone scharf von der Medulla zu trennen sei. Rogoff und Stewart (1929) konnten adrenalektomierte Tiere durch Cortexextrakte lange Zeit am Leben erhalten. In den folgenden Jahren isolierten Grothmann und Firror (1938) (28), Kendall et al. (1935) und Wintersteiner und Pfiffner (1935) verschiedene kristalline Verbindungen aus den NNR von Tieren. 1936 stellten Kendall und Mitarbeiter als erste die reinen kristallinen Hormone Dehydrocorticosteron und Corticosteron dar. Auch Wintersteiner und Pfiffner sowie Reichstein gelang es, letztere Substanz zu isolieren. Diese vier Forscher waren es auch, die durch Isolierung weiterer 28 Steroide, die Chemie der NNR-Hormone zum großen Teil aufklärten.

#### b) Chemie der Steroide allgemein:

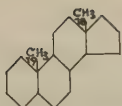
Die NNR- und Sexualhormone gehören zu den Steroiden. Sie alle haben das Steroidmolekül als Gerüst. Wir können sie nach der Anzahl der C-Atome im Gesamtmolekül in folgende Gruppen einteilen:

$C_{18}$ -Steroide  
(Östrogene)



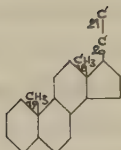
Hier fehlt im Gegensatz zu allen anderen Steroiden die 2. Methyl-Gruppe an  $C_{10}$ .

**C<sub>19</sub>-Steroide**  
(Androgene)



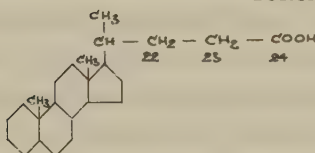
Bei C<sub>17</sub> keine Seitenkette

**C<sub>21</sub>-Steroide**  
(Progesteron,  
NNR-Hormone)



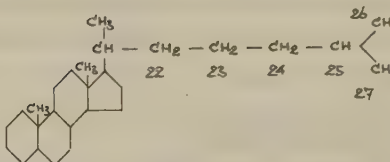
Bei C<sub>17</sub> eine Seitenkette  
mit 2 C-Atomen

**C<sub>24</sub>-Steroide**  
(Gallensäuren)



Seitenkette mit 5 C-Atomen

**C<sub>27</sub>-Steroide**  
(Cholesterin u.a.)



Seitenkette mit 8 C-Atomen

**(c) Die C<sub>21</sub>-Steroide der NNR:**

Von den 28 chemisch gesicherten NNR-Hormonen gehören nach Reichstein und Shoppee (29) 24 zu der C<sub>21</sub>-Gruppe, 3 zur C<sub>19</sub>-Gruppe und 1 zur C<sub>18</sub>-Gruppe. Die Hormone der C<sub>21</sub>-Gruppe leiten sich größtenteils vom Pregnan (C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>) oder Allopregnan ab. Sie lassen sich nach der Anzahl der Sauerstoffatome in verschiedene Gruppen einteilen.

8 der 24 C<sub>21</sub>-Steroidhormone der NNR zählen zur C<sub>21</sub>O<sub>5</sub><sup>-</sup>, 9 zur C<sub>21</sub>O<sub>4</sub><sup>-</sup>, 5 zur C<sub>21</sub>O<sub>3</sub><sup>-</sup> und 2 zur C<sub>21</sub>O<sub>2</sub>-Gruppe. Die Sauerstoffatome sind entweder in Form einer Oxygruppe mit einem Wasserstoffatom (...-ol) oder auch als Ketogruppe durch Doppelbindung (...-on) befestigt. Sind mehrere Oxy- oder

Ketogruppen vorhanden, heißt die Bezeichnung dann ....-diol, -triol usw., bzw. ....-dion, -trion.

$\Delta^{1,2,\dots}$  oder 1, 2, 3, ....en bedeutet Doppelbindung bei  $C_1$ ,  $C_2$  usw.

-an = gesättigte Verbindung,

-en = Doppelbindung,

Desoxy- = ein O weniger,

Anhydro- = ein  $H_2O$  weniger,

Dehydro- = zwei H weniger,

Dihydro- = zwei H mehr.

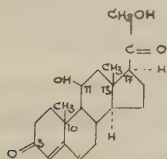
Ausgezogene (—) Bindungslinie bedeutet Substituent steht über der Ringebene,

gestrichelte (---) Bindungslinie bedeutet Substituent steht unter der Ringebene.

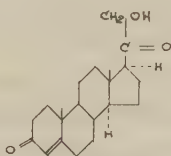
Die für die NNR biologisch aktiven, lebenserhaltenden (Lebenserhaltungstest adrenalect. Tiere) Hormone werden gemeinsam als Corticosteroide bezeichnet (30). Sie sind  $\Delta^4$ -Pregnen-21-ol-3, 20-dion-Derivate und sind wie folgt strukturiert:

- $\Delta^4$ -Pregnen-11 $\beta$ , 21-diol-3, 20-dion = Corticosteron
- $\Delta^4$ -Pregnen-21-ol-3, 11, 20-trion = 11-Dehydrocorticosteron
- $\Delta^4$ -Pregnen-21-ol-3, 20-dion = 11-Desoxycorticosteron (Cortexon)
- $\Delta^4$ -Pregnen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-dion = 17-Oxycorticosteron (Hydrocortison)
- $\Delta^4$ -Pregnen-3, 20-dion-17 $\alpha$ , 21-diol = 17-Oxy-11-Desoxycorticosteron
- $\Delta^4$ -Pregnen-17 $\alpha$ , 21-diol-3, 11, 20-trion = Cortison

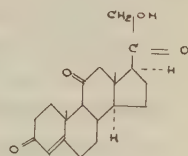
Hier die Formulierung:



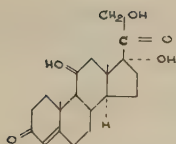
Corticosteron



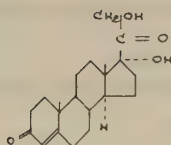
11-Desoxycorticost.



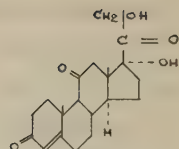
11-Dehydrocortic.



17-Oxycorticost.  
(Hydrocortison)



17Oxy-11-Desoxycortic.



Cortison

Den restlichen Steroiden der NNR fehlt entweder die  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Keto-Gruppe am  $C_3$ -Atom oder die  $\alpha$ -Ketol-Seitenkette am  $C_{17}$ -Atom. Sie haben, soweit wir das wissen, keine Cortinwirkung. Zu ihnen zählt auch das gestagene Progesteron und das 17-Oxyprogesteron (mit auffallenderweise androgener Wirkung).

#### d) Biogenese und Stoffwechsel der Corticoide:

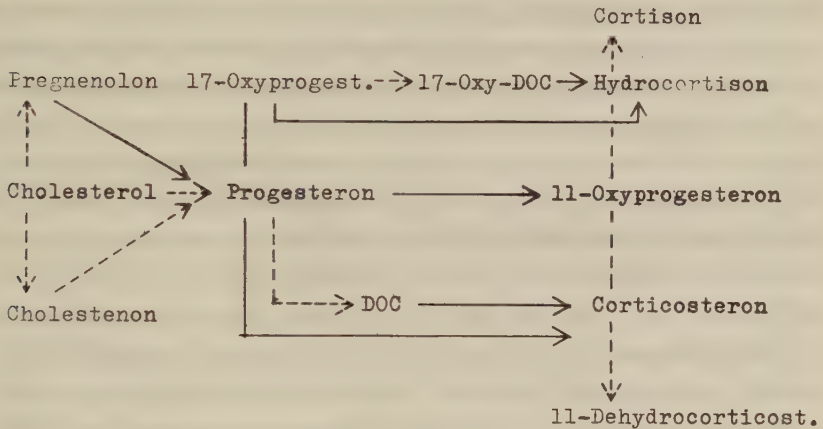
Reich, Nelson und Zaffarone (31) isolierten nach mehreren ACTH-Injektionen aus dem venösen Abfluß von Hunde-NN, durch papierchromatographische Trennung Corticosteron, 17-Hydrocorticosteron und 11-Hydroxyandrostendion. Eine genaue Untersuchung der Produktion der NN von Rindern nach einem ACTH-Stress führte zur Identifizierung von  $15\alpha$ -Ketolen.

Pincus et al. ließen in vitro ACTH-Blut durch die NN fließen und erhielten dabei folgende Ergebnisse:

- 1) Hydrocortison und Corticosteron waren in großen Mengen vorhanden.
- 2) Auch 11-Dehydrocorticosteron, 11-Desoxycorticosteron und Cortison ließen sich in geringerer Konzentration darstellen.
- 3) Zusätzlich fanden sich noch beträchtliche Mengen unbekannter, mehr minder stark polarer Substanzen (wahrscheinlich Abbauprodukte der Corticosteroide).

Die hier angeführten Hormone ließen sich auch ohne ACTH-Einwirkung isolieren, jedoch in wesentlich geringerer Konzentration. Ein ACTH-Stoß bedeutete allerdings das 4-10fache des Sekretionspotentials.

Hechter et al. (33) arbeiteten nach zahlreichen Untersuchungen folgendes Schema für die Corticosteroidogenese aus:



Daraus geht hervor, daß Cholesterin aller Wahrscheinlichkeit nach die Vorstufe aller NNR-Hormone ist. Einerseits sank der Cholesteringehalt der NNR nach ACTH beträchtlich ab (34), andererseits bildeten sich nach Durchströmen der isolierten NN mit C-14-Cholesterin, C-14-Corticosteroide.

Die wesentlichsten Informationen über den Stoffwechsel der NNR-Hormone erhalten wir aus der Untersuchung der Harnsterioide. Corticosteroide auf der einen und 17-Ketosteroide auf der anderen Seite geben uns in der Harnfraktion Aufschluß über die sekretorische Leistung der NNR. Bei den 17-Ketosteroiden handelt es sich um Verbindungen, die bisher noch nicht aus dem NNR-Gewebe isoliert werden konnten, also wahrscheinlich durch Abbau und Inaktivierung der Corticoide in der Leber, Milz, Niere und noch unbekannten Zellgruppen entstehen (36). Daß sie Metabolite der NN-Steroide sein müssen, beweist das starke Absinken ihres Harnspiegels nach Adrenalektomie sowie ihr Anstieg nach ACTH-Gaben. Diese Vorgänge sind durch eine Reihe von Autoren gesichert. Beim Manne stammen 2/3 der Ketosteroide aus der NNR, 1/3 sind Abbauprodukte der Sexualhormone, bei der Frau setzen sie sich zu 100 % aus Metaboliten der Rindenhormone zusammen.

Auch einige Steroide ohne Ketogruppe wurden als Ausscheidungsprodukte im Harn beschrieben (37, 41).

Aus den Harncorticosteroiden ließen sich Cortison und Hydrocortison (38) darstellen, jedoch muß auch das Vorhandensein anderer biologisch aktiver und inaktiver Steroidderivate angenommen werden. Mit den heute bekannten Methoden gelang es bisher noch bei keinem Hormon, exogener oder endogener Natur, eine 100 %ige Bilanz aufzustellen. Meist findet man nur 5 - 50 % des Hormons in Harn und Faeces als Metaboliten wieder (39). Nach der zur Substituierung einer völlig arbeitsunfähigen NNR notwendigen Hormonmenge wird die Corticoidproduktion auf etwa 40 - 60 mg/pro die geschätzt (40). Die Fraktion der 17-Ketosteroide im 24-Stundenurin beträgt nach Kokott (42) beim gesunden Manne etwa 9 - 12 mg, bei der Frau im Mittel 6 mg, die der Corticosteroide zwischen 0,1 und 0,2 mg (43), insgesamt also nur etwa 1/5 der produzierten Corticoide. Man muß daraus schließen, daß die Veränderungen im Steroidmolekül so weitgehend sind, daß die Metabolite nicht mehr als Steroide existieren, also keine Cyclo-Pentano-Perhydro-Phenantrenderivate sind. In welchem Umfang ein Abbau von  $C_{21}$  zu  $C_{19}$  (Abbau der  $C_{17}$ -Seitenkette) erfolgt, ist noch nicht geklärt (39).

e) Der physiologische Wirkungsmechanismus:

Der physiologische und klinische Wirkungsmechanismus der Corticoide ist weiter gespannt als bei irgendeinem anderen Hormon. Diesem weiten Aktionsradius sowie der Kompliziertheit der Vorgänge ist es zuzuschreiben, daß der heutige Stand der Erkenntnisse auf diesem Gebiet nicht über eine oberflächliche Beschreibung der Zusammenhänge hinausreicht. Wir wollen im folgenden versuchen, die wesentlichsten Erkenntnisse über die physiologischen Eigenschaften der Corticoide und des ACTH aus der Literatur zusammenzutragen. Es ist unsere Absicht, nicht das Wirkungsspektrum jedes einzelnen Hormons in den Vordergrund zu stellen, sondern wir wollen von der Gesamtwirkung der bioaktiven NNR-Hormone und des ACTH ausgehen und den jeweiligen Effekt auf ein Hormon bzw. eine Hormongruppe beziehen. Es scheint dies aus folgenden Gründen ratsam:

- (1) Alle NNR-Hormone haben z.B. einen Einfluß auf den Mineralstoffwechsel, natürlich mit verschiedener Intensität und nur eine Gegenüberstel-

lung der beiden Extreme DOC/Cortison würde die häufig anzutreffende Trennung der Glucocorticoide (GC) von den Mineralocorticoiden (MC) rechtfertigen. Diese Unterscheidung soll die beiden Hauptaktionsgebiete der NNR-Hormone aufzeigen und die dafür spezifischen Hormongruppen voneinander trennen. Die gegenseitige Aktionsüberschneidung sei in einem Schema nach Ingle (44) über den approximativen Wirkungsvergleich der biologisch aktiven Cortexhormone dargelegt:

| Hormon           | Lebens-<br>erhaltung<br>(Ratte) | Nieren-<br>funktion<br>(Hund) | Elektr.<br>Stoffw.<br>(Hund) | Muskel-<br>arbeit<br>(Ratte) | Leber-<br>glycogen<br>(Ratte) | Diabet.<br>wirkung<br>(Ratte) |
|------------------|---------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Corticosteron    | 1-2                             | 2                             | 1-2                          | 3                            | 3                             | 3-4                           |
| 11-Dehydrocort.  | 1-2                             | 2                             | 1-2                          | 2                            | 2                             | 3-4                           |
| Cortison         | 2                               | 1                             | ?                            | 4                            | 4                             | 5                             |
| Hydrocortison    | 2                               | 1                             | ?                            | 4                            | 4                             | 5                             |
| DOC              | 4                               | 4                             | 5                            | 1                            | 1                             | 1                             |
| Amorph. Fraktion | +5                              | +5                            | ?                            | 1-2                          | 1                             | ?                             |

(2) Das ganze hormonelle Geschehen beruht unter normalen wie unter Stressbedingungen auf dem Zusammenspiel mehrerer konträrer Hormone in verschiedener Konzentration und von verschiedener biologischer Aktivität. Es scheint deshalb naheliegend, zuerst die Summe der Steroideffekte unter bestimmten Bedingungen zu ziehen und sie dann durch Überwiegen eines bestimmten Hormons bzw. einer Hormongruppe zu erklären zu versuchen. Zuletzt sei noch darauf hingewiesen, daß im Hinblick auf das Thema dieser Arbeit verschiedene Punkte mehr oder weniger wichtig erscheinen und deshalb auch mehr oder minder ausführlich besprochen werden.

### 1) ACTH/NNR-Hormonwirkung auf den Eiweißstoffwechsel:

Long, Katzin und Fry (45) veröffentlichten im Jahre 1940 die ersten klaren Erkenntnisse über die Rolle der NNR im Eiweißstoffwechsel. NNR-Extrakte oder auch 11-Oxy-Corticoide bewirken einen Anstieg des Glykogengehalts der Leber sowie der N-Ausscheidung von normalen, adrenalect. und hyp.ekt. Ratten. Die Größe des N-Anstiegs ließ sich

dabei durch die Quantität des zusätzlichen Leberglykogens, entstanden durch Gluconeogenesis aus Gewebseiweiß, erklären. Wurde Glucose mitgefüttert, konnte man wohl eine Vermehrung des Leberglykogens, nicht aber der Stickstoffmenge im Urin nachweisen. Das bedeutet also, daß die NNR eine Kontrollwirkung auf Eiweiß- wie auch Kohlehydratstoffwechsel ausübt, ohne daß man jedoch genaueres über Lokalisation und Verlauf dieser Vorgänge weiß. Schon vor diesen Erkenntnissen über diese Stoffwechselwirkungen der Steroidhormone beschrieb Cuthbertson im Jahre 1936 (46) parallel dazu ein Anwachsen der N-Ausscheidung im Harn nach nichtspezifischer Stresseinwirkung. Zwangsläufig ergab sich mit der Entdeckung der Rolle der NNR im Stressgeschehen die Ansicht, daß die stressbedingten Stoffwechselveränderungen sekundär durch vermehrte Corticoidproduktion bedingt seien (47). Diese Hypothese wurde jedoch nur mit gewissem Vorbehalt aufgenommen. Wir werden später noch auf diesen Punkt eingehen. Zwei weitere Ansichten standen sich gegenüber: Äußert sich die Wirkung von ACTH/NNR-Hormon im Sinne eines Eiweißabbaus (48, 49) oder einer Hemmung des Eiweißaufbaus (50). Eine dritte Frage geht nach dem Angriffspunkt und der Regulierung der Corticoide im Proteinstoffwechsel (51). Wir dürfen die derzeitigen Ansichten kurz zusammenfassen:

ACTH und Corticoide (vor allem die 11-Oxycorticoide wie Cortison und Hydrocortison) bewirken einen Anstieg der N-Ausscheidung im Urin. Der Reststickstoff im Blut, besonders die Fraktion der Aminosäuren, ist vermehrt (52). Die negative N-Bilanz ist beim Menschen weniger stark ausgeprägt und bei exogener Hormonzufuhr von der Größe der Dosierung abhängig (53). Sie läßt sich durch Kalium, Androgene u.a.m. vermindern. Der Nieren-Clearance ist dabei erhöht (54), was eine erhöhte Ausscheidung von Harnsäure und Aminosäuren zur Folge hat. Die vermehrte N-Ausscheidung ist zum großen Teil auf eine antianabolische i.e. eiweißaufbauhemmende Wirkung von ACTH/NNR-Hormon zurückzuführen (55). Der Abbau von Aminosäuren ist dabei gesteigert. Ein gewisser, jedoch wesentlich geringerer Effekt auf den Eiweißabbau ist nicht zu übersehen (56). Daraus ergibt sich vermutlich eine beschleunigte Eiweißmobilisie-

rung, die wiederum eine Labilisierung von Gewebseiweiß und eine sich daraus ergebende Eiweißtranslokation an andere Körperstellen in Form von spezifischem Plasmaprotein zur Folge hat. Das Endresultat einer gesteigerten Hypoph./NNR-Aktivität bzw. einer ACTH/NNR-Hormonzufuhr kann dann unter diesen Gesichtspunkten ein lokaler oder genereller Eiweißauf- bzw. -abbau sein, der seinerseits wieder vom Eiweißbedarf der Gewebe abhängt (57). Die Regulierung erfolgt durch den Gesamteiweißspiegel des Körpers. Was nun die oben angeführten, vermeintlichen Unterschiede zwischen einer ACTH/NNR-Hormonüberdosierung und Stress betrifft, kann man sagen: Der Einfluß einer Stressaktion auf den Stoffwechsel muß nicht unbedingt sekundär durch die gesteigerte Corticoidproduktion bedingt sein, er ist jedoch von der Anwesenheit adäquater Mengen von Rindenhormonen abhängig (56), wird durch sie aufrechterhalten und in seiner Größe modifiziert. Die Hormone sind also anscheinend in ihrer Beschützerrolle für den Organismus gegen Stress, als Mittler der dabei auftretenden, offensichtlich notwendigen Eiweißverschiebungen, zu denken.

## 2) ACTH/NNR-Hormon und Kohlehydratstoffwechsel:

Hand in Hand mit dem Eiweißstoffwechseleffekt der NNR-Steroide geht deren Einfluß auf den KH-Stoffwechsel. Ingle (58) demonstrierte 1941, daß Cortison bei Ratten eine Hyperglycämie und Glucosurie auslöste. Ingle, Li und Evans (59) erzielten mit ACTH denselben Effekt. Long, Katzin und Fry (45) wiesen bei teilweise depankreatisierten Ratten eine Verstärkung des sich daraus ergebenden Diabetes durch Cortison nach. Es handelt sich also wiederum um eine Wirkung der Glucocorticoide bzw. 11-O-Corticoide. Wir dürfen auch hier das Wichtigste zusammenfassen:

Die 11-O-Corticoide und das ACTH begünstigen den vermehrten Abbau von Protein durch Förderung der Zuckerbildung aus Eiweiß (Gluconeogenie) sowie gleichzeitiger Hemmung der Glucoseoxydation, was mit anderen Worten einen Antagonismus zum Insulin, das ja die Zuckerverbrennung fördert, bedeutet. Ein weiteres und noch wesentlich stärkeres "Kontrainsulinäres Prinzip" als ACTH ist das STH. Es wirkt direkt

auf die Zelle, wo es die Zuckerverbrennung hemmt.

### 3) ACTH/NNR-Hormon und Fettstoffwechsel:

Obwohl ein vorwiegend indirekter Effekt von ACTH/NNR-Hormon im Fettstoffwechsel nicht zu übersehen ist, ist darüber relativ wenig bekannt. ACTH/NNR-Hormon scheint eine Fettmobilisierung zu ermöglichen, wobei es aber nicht das auslösende Hormon ist (62). Es reduziert das subkutane Fettgewebe (63) und erhöht bei KH-reicher Kost das Leberfett (64). Die Störung der normalen Zuckerverbrennung durch ACTH/STH/Corticoide erfordert die Bereitstellung des im Fett vorhandenen energetischen Materials, was sich in einer Mobilisierung der Fettdepots und der sich daraus ergebenden Lipämie äußert (65). Weiterhin wurde eine Ausscheidung von Ketonkörpern im Urin (Ketonurie) nach Cortisoninjektionen bei teilweise depankr. und teilweise depankr./adren.ekt. Tieren beobachtet (66). Diese Veränderungen sind jedoch nicht auf eine direkte Teilnahme von ACTH/NNR-Hormon am Fettstoffwechsel, sondern wahrscheinlich auf die diabetogene Wirkung der Hormone zurückzuführen. Conn (72) beschrieb einen starken Abfall des Serumcholesterols nach ACTH-Gaben, was, da Cholesterol (speziell dessen Esterfraktion) aller Wahrscheinlichkeit nach der Vorläufer der Corticosteroide ist, nicht ohne Bedeutung ist.

### 4) Wasser-/Elektrolytstoffwechsel und ACTH/NNR-Hormon:

Vorwiegend die Mineralocorticoide und das Aldosteron bewirken eine Steigerung der Diurese und eine NaCl-Retention. Das bedeutet einen Antagonismus zum Adiuretin des HHL, das im Sinne einer Wasserretention und Kochsalzausscheidung wirkt (67). Bei ACTH bzw. NNR-Hormonzufuhr oder auch einer Stressreaktion wird nun dieses Gleichgewicht gestört. NaCl wird im Überschuß zurückbehalten, was gleichzeitig eine vermehrte Wasserretention zur Folge haben muß, wodurch die diuretische Wirkung der NNR-Hormone überdeckt wird. ACTH und Hydrocortison haben dabei die weitaus größte Wirkung. Verbunden mit dieser NaCl- und H<sub>2</sub>O-Retention ist eine negative Kaliumbilanz und eine erhöhte Phosphatausscheidung (68).

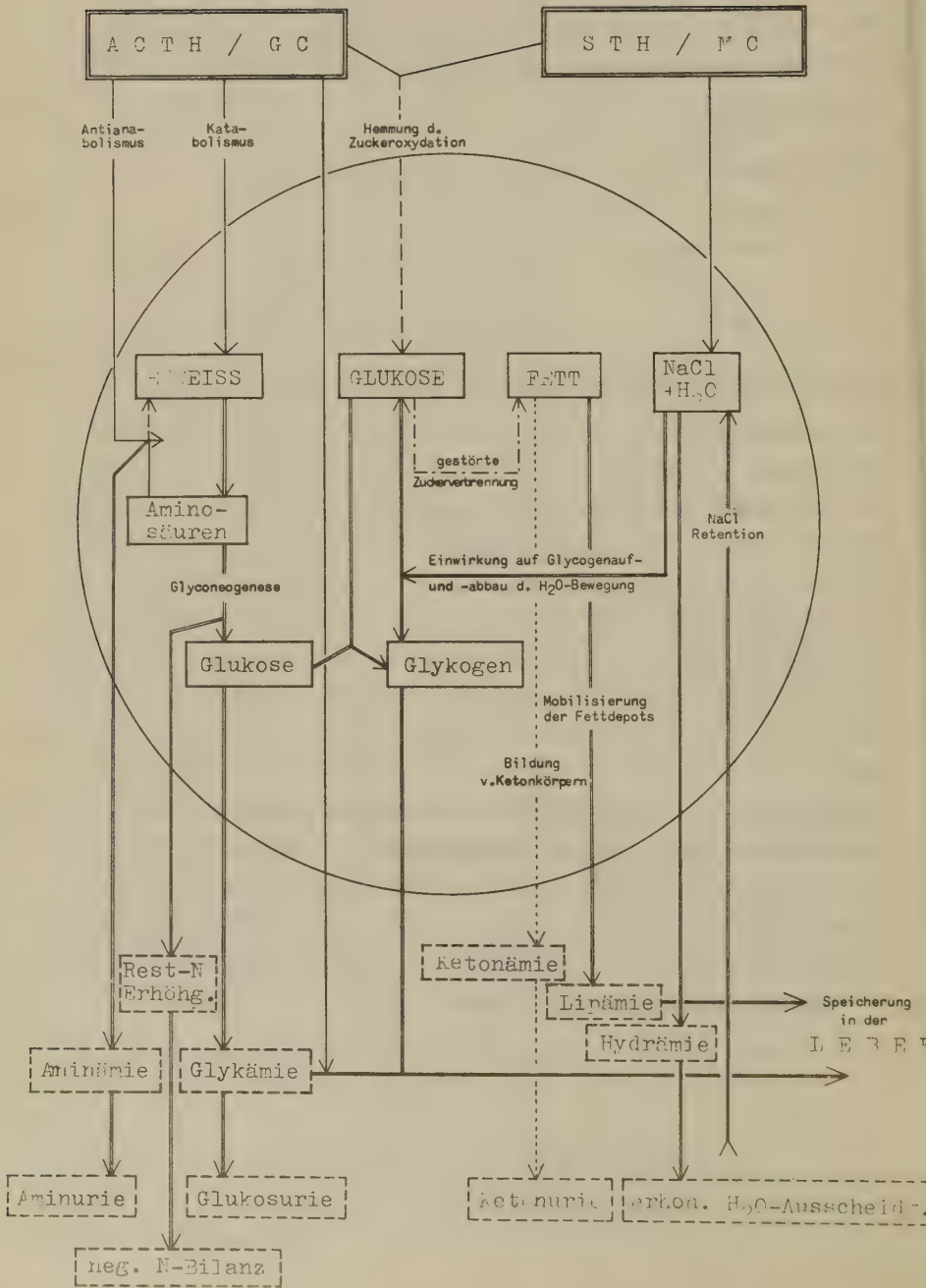
Umseitig haben wir versucht, die wichtigsten Veränderungen im Stoffwechselgeschehen bei vermehrtem Hormonangebot und die sich daraus ergebenden Verschiebungen in Blut und Harn schematisch darzustellen.

Zeichenerklärung:

|             |   |                               |
|-------------|---|-------------------------------|
| =====       | = | der Vorgang ist gesteigert    |
| - - - - -   | = | der Vorgang wird gehemmt      |
| - . . . . . | = | der Vorgang ist gestört       |
| -----       | = | der Vorgang ist fehlgesteuert |

##### 5) Morphol. Veränderungen an Organen durch ACTH/NNR-Hormon:

Die Produktionstätigkeit des HVL wird durch ACTH/NNR-Hormonzufuhr unterdrückt. Er kann bei zu lange dauernder Therapie atrophieren. Daß eine ACTH-Überdosierung zu einer Hypertrophie der NNR führt, ist schon diskutiert worden. Hingegen löst eine übergroße Menge exogener Rindenhormone eine Atrophie der Cortex aus (69). Ingle et al. (70) vermuteten, daß diese corticale Atrophie eine Folge der Sekretionshemmung des HVL sei. Winter, Silber und Stoerk (71) lokalisierten die Atrophie der NNR nach Behandlung mit Cortison vor allem auf die beiden inneren Zonen (zona reticularis und fasciculata), da der Lipoidgehalt dieser beiden Zonen erschöpft war. Auch Veränderungen an Schilddrüse, Sexualorganen, im cardiovasculären und gastrointestinalen System, Nervensystem, lymph. Gewebe, Knochenmark und Bindegewebe sind beschrieben worden. Sie sind hier jedoch von sekundärer Bedeutung und wurden deshalb nur dem Namen nach angeführt. Ebenso dürfen wir uns erlauben, den Einfluß von ACTH/NNR-Hormon auf die inflammatorischen Prozesse des Körpers im Rahmen dieser Arbeit zu vernachlässigen.



### III. Die Androgene.

#### a) Entwicklung:

Hunter (1792) und Berthold (1849) erkannten frühzeitig die innersekretorische Tätigkeit der männl. Keimdrüsen. Die ersten planmäßigen Untersuchungen jedoch begannen erst Ende des 19. Jahrhunderts.

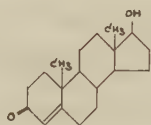
Brown-Séguard, Pézard und Steinbach bestätigten durch zahlreiche Tierversuche die älteren Befunde und schufen die Grundlagen für biologische Nachweisreaktionen der vermuteten aktiven Faktoren in Extrakten der männlichen Keimdrüsen.

Butenandt und Tschering vermochten erstmals 1939 das Androsteron zu isolieren.

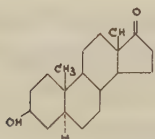
Sie faßten die chemisch verwandten Hormone in der sog. Androsterongruppe = Androgene zusammen (76). Sie leiten sich alle vom Ringsystem des Cyclophenantrens ab.

#### b) Chemische Grundlagen:

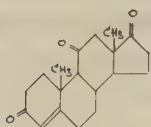
Wie schon im Kapitel über die Steroide erwähnt, sind die Androgene die wichtigsten Vertreter der  $C_{19}$ -Steroide. Sie setzen sich vor allem aus Testosteron und dessen Metaboliten zusammen, wovon wir die drei wichtigsten strukturieren wollen:



=  $\Delta^4$ -Androstenol-(17 $\beta$ )-on-3  
(Testosteron)



= Androstanol-(3 $\alpha$ )-on-17  
(Androsteron)



=  $\Delta^4$ -Androstentrien-3, 11, 17  
(Adrenosteron)

Testosteron wird vorwiegend aus Hengst- und Bullentestes isoliert, Androsteron wird im Harn und Adrenosteron in NN-Extrakten gefunden. Weiterhin sind noch das Dehydroandrosteron, Isoandrosteron, Ätionolon im Harn sowie 17 ( $\beta$ )-Oxyprogesteron und 5-Pregnenol-(3 $\beta$ )-on-20 aus der NNR von Bedeutung. Das Testosteron kommt in zwei stereoisomeren Formen vor, die sich durch die Stellung der OH-Gruppe an C<sub>17</sub> im Bezug auf die Methylgruppe an C<sub>13</sub> unterscheiden. Die  $\beta$  (cis)-Form ist die wirksamere.

### c) Biosynthese und Stoffwechsel:

Bisher konnte das Testosteron im Tierhoden, nicht aber im menschlichen Hodenextrakt nachgewiesen werden. Es liegt dort vermutlich nicht in freier Form, sondern z. B. mit Fettsäuren verestert, vor. Diese Ester werden relativ langsam resorbiert, wodurch die Einwirkungskonstanz des Hormons (auch bei exogener Zufuhr) wesentlich verbessert wird. Dies beweist die stark gesteigerte Wirkung der synthetischen Propion-, Butter- und Valeriansäureester des Testosterons (73).

Über die Bedeutung der Einwirkungskonstanz eines Hormones für seine biologische Aktivität wurde schon berichtet. Außer im Hoden, Nebenhoden, Blut und Harn männlicher Säugetiere wurden in den NN beider Geschlechter und im Harn normaler Frauen Stoffe mit männlicher Wirkung entdeckt. Die wichtigsten Nachweisreaktionen der Androgene sind:

- (1) der Hahnenkammtest (nach Gallagher und Koch) und
- (2) der Vesiculartest (nach Loewe und Voss, Gallagher und Moore).

Die physiologische Wirksamkeit der biologisch wichtigsten Androgene in diesen Nachweisreaktionen sei an Hand eines Schemas von Flaschen-träger und Lehnartz (77), demonstriert:

|                    | Kammtest<br>(Kapaun) | Ves. Test<br>(Ratte) |
|--------------------|----------------------|----------------------|
| Androsteron        | 100                  | 1 000                |
| Dehydroandrosteron | 300                  | 3 000                |
| Testosteron --     | 15                   | 100                  |
| Adrenosteron       | 500                  | -                    |

Der Stoffwechsel des Testosteron geht in der Leber, zu einem kleinen Teil auch in der Niere vor sich. Bei Leberschaden ist der Anstieg der  $C_{19}$ -Metaboliten im Harn nach exogener Steroidzufuhr etwa nur 1/7 so groß wie bei intakter Leber (74). Die Oxydation des  $17\beta$ -Oxygruppe zur 17-Ketogruppe ließ sich als aerober Prozeß demonstrieren. Das Abbauprodukt ist das 4-Androsten-3, 17-dion, das eine zentrale Stellung im Stoffwechsel der Androgene einzunehmen scheint. Ebenso konnte man die Reduktion der  $\Delta^4$ -3-Ketogruppe zur  $3\alpha$ -Oxygruppe ausmachen. Experimentell wurden Androgenstoffe in Östrogene und umgekehrt übergeführt, es ist jedoch noch nicht bewiesen, daß diese Übergänge auch im Organismus stattfinden.

Die Ausscheidung der Testosteronmetaboliten erfolgt in Form der 17-Ketosteroidfraktion im Harn. Beim Gesunden sind die wichtigsten 17-Ketosteroide, nach ihrem Vorkommen im Harn geordnet: Androsteron und Ätionolon (Metab. der NNR-H. und beim Manne des Testosteron), 11-Oxyandrosteron und 11-Ketoätionolon (ausschließlich Metab. der NNR-Hormone) sowie in kleineren Mengen Epiandrosteron und Dehydroepiandrosteron u. a. Testosteron selbst wird nur in Spuren nachgewiesen. Aus der Bestimmung der Metaboliten läßt sich die tägliche Produktion der androgenen Stoffe auf etwa 20 - 30 mg schätzen. Die Ausscheidung an 17-Ketosteroiden im Harn läßt sich, nach unterschiedlichen Angaben in der Literatur, beim gesunden Manne im Mittel auf etwa 10 mg, bei der gesunden Frau etwa auf 6 mg festlegen.

#### d) Physiol. Wirkungsmechanismus:

Die Androgene zeigen neben ihrer Geschlechtswirkung, die hier nicht genauer manifestiert zu werden braucht, eine ausgesprochene anabolische Stoffwechselwirkung. Sie entziehen das Eiweiß durch vermehrten Aufbau dem Energiestoffwechsel, was reflektorisch eine vermehrte Heranziehung anderer Substanzen zur Energieproduktion nach sich zieht. Der Einfluß verschiedener Androgene auf den Eiweißstoffwechsel ist für uns besonders von Interesse und soll im folgenden beschrieben werden:

### Wirkung verschiedener Androgene auf den Eiweißstoffwechsel.

Kochakian und Murlin, zwei der verdientesten Forscher auf dem Gebiet der Sexualhormone, stellten erstmals 1935 fest, daß die Androgene einen unbestrittenen und ausgesprochenen Effekt auf den Eiweißaufbau beim Tiere haben. Diese anfänglichen Beobachtungen lösten, nach Ausdehnung der Experimente auf die kristallinen Steroide, eine Reihe von Untersuchungen und Berichten von Kenyon und Mitarb. (78) aus, die das gleiche Phänomen beim Menschen beschrieben. Sie konnten weiterhin zeigen, daß das Testosteronpropionat (TP) den Organismus anreizte außer Stickstoff auch andere für den Aufbau von Geweben notwendige Elemente zu retinieren. Auf diese Weise wurden die Androgene ein mögliches Werkzeug anabole Vorgänge anzuregen. In den darauffolgenden Jahren ging die Tendenz dahin, im Hinblick auf die therapeutische Anwendungsmöglichkeit, Steroide mit möglichst großem anabolen, jedoch nur geringem sexuellen Effekt zu finden. Ermutigt wurden die entsprechenden Experimente durch eine Beobachtung

Kochakians, daß bestimmte Steroide einen größeren anabolen wie androgenen Effekt haben. Die Analysierung der Wirkung dieser Hormongruppe auf verschiedene Gewebe und deren Fermentgehalt begann etwas Licht auf ihren Wirkungsmechanismus zu werfen. Da nun die Messung der N-Bilanz bis damals die zuverlässigste und auch einfachste Aussage über Eiweißverschiebungen im Organismus war, wurde auch das Studium der N-Retention, nach Applikation synthetischer Steroide, besonderen Wert gelegt. Schon im Jahre 1891 behauptete Bogrov, bei zwei Patienten, nach Injektion einer Emulsion von Rattenhoden, einen leichten Abfall der Harnstoffausscheidung gesehen zu haben. Später war es dann Korenchevsky, der, im Anschluß an Studien über die Wirkung einer Kastration von Hunden und Ratten auf den Stickstoff- und Energiestoffwechsel, das Vorhandensein mehrerer Hormone in Prostata und Hoden dadurch zu beweisen suchte, daß er kastrierten Ratten und Hunden, mit und ohne Schilddrüse,

(1) Emulsionen, (2) "insulinlike" Extrakte und (3) Fettextrakte dieser Organe,

zusammen wie getrennt voneinander verabfolgte und die N-Bilanz beobachtete. In keinem Fall jedoch gelang es ihm, eine deutliche Stoffwechselsverschiebung durch diese Extrakte zu beweisen, ja es zeigte sich nicht einmal ein Effekt an den accessorischen Sexualorganen.

Kurz nach der Entdeckung eines Faktors im männl. Urin mit "kammwachstumsfördernden" Eigenschaften durch Loewe und Voss (1928) (79) sowie Funk, Harrow und Lejwa (1930) (80), berichteten Kochakian (1935) (81) und Kochakian und Murlin (1935) (82), daß Extrakte von "male hormone" aus dem Urin eines Mannes eine deutliche Abnahme der N-Ausscheidung im Harn von kastr. Hunden bewirkte. Mehrere kleinere Dosen oder eine einmalige Injektion einer großen Dose hatten dabei eine ähnliche Wirkung. Das Maximum des Abfalls war nach 2 - 3 Tagen erreicht und erfuhr auch durch fortgesetzte Injektionen keine weitere Steigerung mehr. Es war direkt proportional zum Gewicht des Hundes (etwa 0,05 - 0,06 g N/kg/pro die). Nach Beendigung des Experimentes ergab sich immer ein gewisser Stickstoffverlust, der aber insgesamt nur einen Bruchteil des retinierten N ausmachte.

Man vermutete, daß der zurückgehaltene N in beständige Gewebsstrukturen einverleibt worden sei. Der nach Schluß des Versuches verlorene Stickstoff sei bisher noch nicht in das Gewebe eingebaut und als Proteinreserve retiniert worden. Zusätzliche N-Gaben förderten die Retention nicht. Wie sah nun die N-Bilanz im Urin nach Einwirkung verschiedener Steroide aus.

#### 1) Versuche am Hund:

$\Delta^4$ -Androstendion-3,17, in seiner chemischen Strukturierung und androgenen Wirksamkeit ein Zwischending zwischen Androsteron und Testosteron, wurde von Kochakian und Murlin (1935) (83) auf seine anabole Wirkung untersucht. Dosen von 20 - 60 mg/p.d., kastr. Hunden an drei aufeinanderfolgenden Tagen gegeben, erzielten eine ähnliche Wirkung wie die oben erwähnten Urinextrakte. Versuche mit normalen Hunden hatten keinen Erfolg. Letzteres wird von Thorn und Engel nach Parallelversuchen bestätigt.

Testosteron, Test.acetat und TP wurden ebenfalls auf ihren anabolen

Effekt untersucht.

Kochakian (1937) (85) erhielt nach Gaben von 20 mg/p.d. Testosteron oder 25 mg/p.d. Test.acetat die gleiche Veränderung der N-Ausscheidung wie bei den vorhergegangenen Versuchen. Thorn und Engel (1938) (84) beschreiben nach einer Dosis von 25 mg/p.d. keine Veränderung, nach 125 mg einen leichten, nach 25 mg/p.d., über 7 Tage angewandt, einen bemerkenswerten Abfall der N-Ausscheidung. Letzterer war 7 x so groß wie der beim kastr. Hund beobachtete und trat erst 3 Tage nach Beendigung der Injektionen ein! Dieser Befund ist jedoch, seit Gaebler und Tarnowski (1943) (86) nach 25 mg/p.d. desselben Hormons bei normalen und depankr. Hündinnen einen Abfall, ähnlich dem bei kastr. Hunden erhielten, kritisch zu betrachten.

Versuche, nach Extirpation der NNR, mit Androgenen die Corticoide zu substituieren, schlugen fehl. Einen indirekten Beweis für die Unabhängigkeit der anabolen Wirkung der Steroide von der Hypophyse erbrachte Kochakian dadurch, daß er bei hyp.ekt. Tieren nach 25 mg TP einen Abfall der N-Ausscheidung ähnlich dem kastr. Hunde, erhielt. Weiterhin zeigte TP an depankr. Hunden nach Entzug des exogenen Insulins für 24 Stunden keinen Effekt auf den Blutstickstoff und Blutzuckerspiegel. Bei Anwesenheit von Insulin sanken beide unter die Norm ab. Daraus dürfte eine Bindung der anabolen Wirkung des TP an Insulin zu ersehen sein.

$\Delta^5$ -Androstendiol-3( $\beta$ ), 17( $\alpha$ ), in Dosen bis zu 40 mg,

1, 2-Cyclopentanophenathren, " " " " 50 " ,

Cholesterol, " " " " 200 " ,

7-Keto-Cholesterolacetat, " " " " 500 " ,

erwiesen sich bei normalen Hunden, was die N-Ausscheidung betrifft, als inaktiv.

## 2) Versuche an der Ratte:

Nach Kochakian (1944) (87), erzielten Injektionen von TP bei der kastr. Ratte den gleichen Effekt auf die N-Bilanz wie bei kastr. Hunden, nur mit dem Unterschied, daß eine Woche nach Beginn der Injektionen

die Stickstoffausscheidung im Urin zur Norm zurückkehrte, auch bei Fortsetzung der Behandlung. Nach Beendigung des Versuches folgte zunächst eine negative Bilanz, die von einer stark positiven gefolgt war. Variationen in der Dosierung (1,0 - 7,5 mg/p.d.) ergaben keine besonderen Unterschiede in der Auswirkung. Bei Ratten ist das Maximum der N-Retention etwa 5 x so groß (200 - 300 mg/kg/p.d.) wie beim Hund oder Menschen. TP konnte die Eiweißergänzung bei hungernden Tieren stark beschleunigen. War das Körpergewicht ergänzt, trat eine Normalisierung der N-Bilanz, auch nach Fortsetzung der Injektionen, ein.

Kochakian (1951) (89) zog bei der Ratte zwischen den verschiedenen Androgenen einen Vergleich im Bezug auf die durch sie ausgelöste maximale N-Retention p.d. sowie die maximale Zunahme des Körpergewichts. Er verabreichte die im folgenden aufgeführten Androgene in ölgiger Lösung und erhielt dabei:

TP > T > 17-Methyltest. > Androstenol-17( $\alpha$ )-3 > Androstandiol-3( $\alpha$ )-17( $\alpha$ ) >

>  $\Delta^4$ -Androstendion-3,17 > Androstandion-3,17 > Androsteron.

Die Wirkungsunterschiede waren in manchen Fällen sehr klein, in anderen wieder sehr groß.

Entfernung der NNR beeinflusste die Wirkung des TP nicht. Die Veränderungen der Harnchloride, des Harnphosphor und -kalium waren denjenigen des Stickstoffs analog. Hypophysektomie löste bei der Ratte eine Verminderung der N-Retention aus und verzögerte die Erschöpfung der Androgenwirkung auf das Körpergewicht (sog. "wearing off effect"). Eine vergleichende Untersuchung zwischen männl. und weibl. Ratten ergab eine viel kleinere Wirkung bei normalen weiblichen wie kastr. männlichen Tieren, wobei die erreichte Zunahme des Körpergewichts bei den weibl. Tieren nicht durch die Größe der N-Retention zu erklären war. Der Effekt trat auch langsamer ein, dauerte dafür aber länger. Ovariectomie ergab nach TP Werte, die zwischen denen von kastr. männl. und normalen weibl. Tieren lagen. Diese Befunde beweisen, daß die Androgene ihre proteinanabole Wirkung auf unmittelbare Weise erreichen und dieselbe nur sehr wenig von der endokrinen Anlage abhängig ist.

### 3) Untersuchungen am Menschen:

Als man die im Hoden vermuteten Hormone in ausreichender Quantität herstellen konnte, wurden die Versuche auch auf den Menschen ausgedehnt.

Kochakian sowie Kenney und Mitarb. (1944) (88) erhielten bei Eunuchoiden die gleichen Resultate wie beim kastr. Hund. In den folgenden Jahren versuchten viele Laboratorien die anabolen Eigenschaften nicht nur des TP, sondern auch einer Vielzahl artverwandter Steroide zu erforschen. Wir werden versuchen, die wesentlichsten Befunde in gedrängter Form aufzuführen.

#### Testosteronpropionat:

##### aa) Bei sexueller Unterfunktion:

Eine Reihe von Forschern beschrieb übereinstimmend einen Abfall der N-Ausscheidung bei Eunuchoiden nach TP (90, 81, 82). Das Maximum der N-Retention ließ sich mit 25 mg/p.d. erreichen. Zweimalige tägliche Injektionen von 25 mg (91) oder einmalige Injektion von 50 mg (92) ergaben keine weitere Steigerung. 5 mg hatten etwa den halben Effekt, 10 mg etwa 2/3 der Wirkung (93). Das Maximum trat, im Gegensatz zu den Hunderversuchen (3. Tag), nicht vor dem 6. Tag nach Beginn der Behandlung ein (94).

##### bb) Beim Normalen:

Die Anwesenheit der intakten Gonaden beim Manne wie beim Hund machen den Organismus gegenüber den Stoffwechselwirkungen resistent. Es wurde nach 25 mg TP eine maximale N-Retention/p.d., etwa halb so groß wie die des Eunuchoiden beschrieben (91), erreicht wurde sie jedoch erst am 12. Tag der Behandlung (95). Untersuchungen bei alten Leuten ergaben etwa dieselben Ergebnisse wie bei Jugendlichen (96).

##### cc) Bei corticaler Dysfunktion:

Ein Patient mit Morbus Addison wurde mit 25 mg TP/p.d. behandelt.

Es ließ sich während der Behandlung und 3 Tage nachher eine deutliche N-Retention beobachten (84). Das Maximum der Retention/p.d., beobachtet bei einer 40-jährigen Addisonkranken, betrug 0,043/kg/p.d. (97). Ein anderer Autor beschreibt bei einer 8-jährigen Patientin mit derselben Krankheit sogar eine maximale tägliche Retention von 0,115/kg (98).

Auch bei Fällen von Morbus Cushing ergab die Zufuhr von 25 mg TP pro die einen Abfall der N-Ausscheidung etwa so groß wie der bei Eunuchoiden (95). Es ließ sich jedoch bei längerer Behandlung ein allmähliches Absinken des "wearing off effect" feststellen.

dd) Einfluß auf proteinkatabole Prozesse:

Sehr interessante Befunde ergaben sich bei Behandlung eines jungen Mannes, der an einer gewöhnlichen Erkältung erkrankt war, mit 50 mg TP/p.d. Die anfänglich durch die Behandlung stark positive N-Bilanz sank mit zunehmender Krankheit ab, wurde auf dem Höhepunkt der Infektion negativ und erreichte nach Gesundung wieder die Ausgangshöhe (99). Ein ähnliches Ergebnis zeigte ein 50-jähriger chronisch unterernährter Mann, der bei maximaler N-Retention an einer kurzen atypischen Pneumonie mit Temperaturen erkrankte. Die N-Ausscheidung fiel auf die Norm zurück und erreichte mit abklingender Infektion wieder ihren maximalen Abfall (100). Der Aktionsmechanismus bei diesen Vorgängen ist nicht zu erklären. In beiden Fällen jedoch waren die Patienten in günstigerer N-Bilanz, als sie ohne Androgenzufuhr gewesen wären. Es scheint sich im wesentlichen um die Hemmung kataboler Prozesse zu handeln, da sich auch bei Verbrennungen und Frakturen, der durch sie verursachte Eiweißabbau durch TP bremsen ließ (99).

ee) Eiweißanhäufung bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand.

Der rasche Eiweißaufbau, der bei chron. unterernährten Patienten in der Rekonvaleszenz auftritt, konnte durch TP noch beschleunigt werden (96). Bei exogener Zufuhr von Eiweiß ließ sich der Umbau in körpereigenes Protein durch TP verbessern. Die eine Hälfte

des zugeführten Eiweißes wurde wieder ausgeschieden, die andere Hälfte in Körpergewebe eingebaut (101).

ff) Variationen in der Eiweiß- und Kalorienaufnahme und TP:

150 g/p.d. zusätzliche Kohlehydrate, zusammen mit 25 mg TP gegeben, ließen die N-Ausscheidung noch unter das Maximum abfallen (102). Auf der anderen Seite verursachte der tägliche Entzug von 100g KH und 20 g Fett aus der Diät eines Patienten, bei gleichzeitiger Applikation von 25 mg TP/p.d., eine Erhöhung der Stickstoffausscheidung auf 1 g/p.d. am 4. - 6. Tag der Behandlung (103). Weiterhin normalisierten 50 mg TP/p.d. die stark negative N-Bilanz eines Pyknikers bei geringer Kalorienaufnahme. Nach Aufhören der Injektionen kehrte die negative N-Bilanz zurück (104). Eine Patientin wurde bei geringer Stickstoffzufuhr (3,09 g/p.d.) und einer Ausscheidung von 2,03 g/p.d. im Urin, mit 25 mg TP/p.d. behandelt (105). Die N-Ausscheidung sank weiter auf 1,39 g/p.d., was in der Literatur als etwaiges Minimum des Eiweißumsatzes beschrieben wird. Es scheint, daß TP nicht nur den Abbau exogenen, sondern auch endogenen Proteins hemmt.

Testosteron:

Infolge der früh entdeckten stärkeren Wirksamkeit des TP gegenüber der unveresterten reinen Substanz gibt es nur wenige Arbeiten über die Wirksamkeit des reinen Hormons im Eiweißhaushalt. Bei entsprechend hoher Dosierung (106) oder auch subcutaner Implantation von Testosteron (107) ergab sich eine N-Retention, ähnlich der durch TP beim Normalen und Eunuchoiden beobachteten. Der Abfall in der Ausscheidung währte in einem Experiment bis zum 16. Tag, stieg dann an und hatte am 45. Tag wieder die Norm erreicht. Versuche über den Einfluß der Androgene auf die Zellatmung zeigten, daß Test. und andere Steroide in vitro die Sauerstoffaufnahme in Gehirn, Leber und Muskel der Ratte hemmte (108). Weiterhin konnte ein Anstieg des Wassergehaltes der Gewebe nach Injektion

von Testosteron beobachtet werden, der dem Anstieg des Gewebseiweißes auf Kosten des Fettgehalts zugeschrieben wurde (109).

#### 17-Methyltestosteron:

Durch Anfügen einer Methylgruppe am  $C_{17}$ -Atom wurde das Testosteron auch der oralen Zufuhr zugänglich. 60 mg/p.d. dieses Präparates, oral über 20 Tage beigebracht, verursachte bei einem Eunuchoiden etwa 2/3 der nach 25 mg TP beobachteten N-Retention (109).

50 mg/p.d. zeigten beim Normalen keinen Effekt (110).

90 mg/p.d. 17-Methyltestosteron ergaben bei der 8-jährigen Addisonkranken eine N-Retention, vergleichbar mit der nach 25 mg TP (98).

50 mg/p.d., einer Patientin mit Morbus Cushing gegeben, führten zu einem deutlichen Abfall der N-Ausscheidung im Urin über 18 Tage (104).

#### Androstandiol-3( $\alpha$ ), 17( $\alpha$ ) und -diacetat-3, 17:

Bei diesen Verbindungen wurde erstmals ein größerer anab., wie andr. Effekt gefunden (Kochakian 1944). Die Angaben über ihren Wirkungsgrad gehen sehr auseinander.

#### 17-Methylandrostandiol-3( $\alpha$ ), 17( $\alpha$ ):

Ein Eunuchoider reagierte nach oraler Gabe von 60 mg/p.d., mit einer prompten N-Retention, die etwa die Hälfte der bei demselben Patienten nach 25 mg TP beobachteten Retention betrug.

#### 17-Methyl- $\Delta^5$ -Androstendiol-3( $\beta$ ), 17( $\alpha$ ):

50 mg/p.d. dieses Hormons erzielten eine deutlich positive N-Bilanz. Es wurden auch Nebenerscheinungen beschrieben (98).

#### $\Delta^5$ -Androstendiol-3( $\beta$ ), 17( $\alpha$ ) und -diacetat-3, 17:

Dosen von 45 - 100 mg/p.d. ergaben eine leichte N-Retention.

#### $\Delta^4$ -Androstendion-3, 17:

Bei einer Behandlung mit 60 mg/p.d. des Hormons konnte ein schwacher Effekt auf die Stickstoffausscheidung erzielt werden (112).

17-Äthyltestosteron und 17-Äthynyltestosteron, Androsteron und Dehydroisoandrosteron:

Mit diesen Androgenderivaten ließ sich in Dosen zwischen 25 und 60 mg/p.d. keine sichtbare N-Retention auslösen (111).

-----

Die Angaben über den Rest-N-Spiegel im Blut und die Ausscheidung von Harnstoff im Urin gehen stark auseinander. Sie scheinen jedoch mit den Veränderungen der N-Ausscheidung parallel zu laufen. Deutliche Änderungen wurden nur nach TP beobachtet.

Der Proteinspiegel scheint zuerst einem leichten Abfall mit darauffolgendem Anstieg unterworfen zu sein. Man vermutet, daß zuerst ein starker Reiz für das Gewebe, Eiweiß aufzubauen, vorhanden ist, der auf Kosten des Serumproteins gedeckt wird.

Die Gewichtszunahme tritt hauptsächlich am Kadaver auf. Bei Heraufsetzung der Dosis und Verlängerung der Behandlungsdauer dehnt sich der Wachstumseffekt auf die accessorischen Geschlechtsorgane und in geringem Maße auch auf die Niere aus. Ratten zeigten nach 46-tägiger Behandlung (89) eine Verdoppelung des Gewichtes von Prostata und Samenbläschen (5,6-84 g), während die Kadaverzunahme nur 2,44 g betrug.

Der Fettverlust am Kadaver erklärt bei diesen Versuchen die Abnahme des Körpergewichtes und deckt sich mit der Zeitspanne des internen Auf- und Abbaus. Daraus ergibt sich die Frage, ob dieses Fett die für die Zwischenprozesse notwendige Energie sowie auch die benötigten C-Reste liefert. In der Leber wird neues Gewebe synthetisiert (hauptsächlich Eiweiß), es konnte jedoch keine Korrelation mit der Behandlungsdauer festgestellt werden. Die neugebildeten Gewebe sind mit den schon vorhandenen identisch.

e) Der Einfluß synthetischer Androgene auf die NNR:

1) Morphologischer Aufbau der NNR:

Zunächst einige Bemerkungen über die morphol. Struktur der NNR unter normalen und Stressbedingungen. Die Cortex besteht aus drei Schichten.

Von innen nach außen: zona reticularis, zona fasciculata und zona glomerulosa. Der Gehalt der Rinde an Fettsubstanzen ist groß, wenn auch bei den einzelnen Tierarten der Betrag und die einzelnen Fraktionen sehr verschieden sind. Höher und von größerer Labilität als in jedem anderen Organ ist der Gehalt an Cholesterol. Nach heutiger Ansicht ist Cholesterol als Vorläufer der Steroidhormone zu betrachten. Der direkte Beweis fehlt noch. Unter Stresseinwirkung nimmt die Cholesterolkonzentration der Rinde ab. Andere Fettkörper nehmen an dieser Reaktion nicht teil. Auch die anderen, Cholesterol enthaltenden und Steroide produzierenden Drüsen zeigen unter bestimmten Bedingungen Änderungen ihres Gehalts an Cholesterol (117, 118). Während der ersten Stunden einer Stresseinwirkung sinkt der Cholesterolgehalt in der NNR ab. Nach 24 Stunden kehrt er wieder zur Norm zurück. Tödlicher Stress führt zur totalen Entleerung der Cholesterolvorräte der Cortex. Mäßiger und andauernder Stress berührt das Rindencholesterol kaum, starker und andauernder Stress zieht den Verlust eines großen Teils der Substanz nach sich. Nach Schluß der Reizung steigt der Cholesterolspiegel über die Norm an. Hypophysektomie führt zu einer Atrophie der Rinde mit nur geringen Veränderungen im Cholesterolgehalt. Setzt nun ein Stress ein, bleibt der Cholesterolspiegel unverändert (119). Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Cholesterolkonzentration in der NN weitgehend von der Natur und Dauer eines Stress abhängig und an eine intakte Hypophyse gebunden ist.

#### Androgeneinfluß auf die NN normaler Tiere:

Die Berichte über die Wirkung von Androgenen auf die NNR geht in verschiedenen Punkten auseinander, in anderen stimmen sie überein. Die Ergebnisse scheinen von verschiedenen Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Wahl der Androgene, Dosierung, Dauer der Behandlung, Art des Versuchstieres usw., abhängig zu sein. Der Einfluß der Androgene auf die Größe der NN wurde, mit wenigen Ausnahmen, übereinstimmend behandelt. Androgene verursachen bei beiden Geschlechtern eine Atrophie der NN (114, 115). Diese Atrophie ist bei weibl. Tieren leichter zu errei-

chen wie bei männl. (126). Damit übereinstimmend berichten Lewis, de Majo und Rosenberg (128), daß Vinyltestosteron und TP das Gewicht der NN normaler, kastr. und hyp.ekt. Ratten senkte. Bei männl. Tieren wurde nach Kastration eine Hypertrophie der NN beobachtet, die jedoch durch entsprechende Androgendosen wieder egalisierbar war (116). Extrem hohe Dosen rufen gewöhnlich ebenfalls eine Hypertrophie der NN hervor, die aber als toxischer, nicht spezifischer Effekt der hohen Dosierung angesehen werden muß (124). Die durch Androgeninjektionen ausgelöste Atrophie kann histologisch belegt werden. Sie betrifft ausschließlich die Cortex! Berichte über die genaue Lokalisation der Atrophie innerhalb der Rinde differieren bei den einzelnen Autoren ebenso sehr wie die über den Fettgehalt und die Fettverteilung nach Behandlung mit Sexualsteroiden. Nach Selye (124) ist die Atrophie über die gesamte Cortex ausgebreitet. Hall und Korenchevsky (125) wiederum fanden nur die beiden inneren Zonen, nicht aber die z,glom befallen. Lewis et al. (123) beschrieben einen Abfall des Cholesterolgehalts der NN nach Verwendung von TP und Methyltestosteron. 17-Vinyltestosteron zeigte keine Wirkung. Eine Verminderung der sudanophilen Substanzen der Cortex wurden von verschiedenen Autoren, zuletzt von Greep und Jones (126) angegeben. Entgegengesetzt dazu lauten die Berichte Selyes et al. (127) über eine vermehrte Ablagerung von Fetttröpfchen in der zona fasc. und ret. nach Androgenbehandlung.

### 3) Androgeneinfluß auf die NNR nach Hypophysektomie:

Von besonderem Interesse in diesem Zusammenhang ist der Einfluß von Androgenen auf die NNR hyp.ekt. Tiere. Grundsätzlich ist zu sagen, daß Hypophysektomie eine Atrophie der Cortex, speziell der inneren Zonen, verursacht (128). Die zona glomerulosa bietet zunächst ein normales Bild, hat aber im Laufe der Zeit die Tendenz, sich zu vergrößern. Der Cholesterolgehalt ist dabei normal oder gesteigert. Mehrere Forscher berichten über eine Verhinderung (zumindest eine Verminderung) der Atrophie der NNR nach Hyp.ekt. durch Androgene (120, 121, 122, 129).

Der normale histologische Bau sowie die Fettstruktur der Rinde wurden wieder hergestellt (129). Die zona fasc. und ret. erreichten wieder die physiol. Größe, die Lipoidverteilung war wesentlich gleichmäßiger und feiner wie bei den Kontrolltieren. Berichte über die Wirksamkeit einzelner Androgene in diesem Zusammenhang gehen stark auseinander. Um die Frage zu klären, ob der corticale Effekt der Androgene direkt oder auf dem Umweg über die Gonaden vor sich gehe, wurde zur Entfernung der Hypophyse zusätzlich noch eine Gonadektomie vorgenommen. Das Gewicht der NN der Versuchstiere nach Behandlung mit Androgenen war im Vergleich zu den Kontrolltieren etwa um die Hälfte größer. Die Cortex zeigte sich regeneriert, die Zellen waren von normaler Größe, die Fettverteilung konnte als physiol. bezeichnet werden. Diese Umstände sprechen also für eine Unabhängigkeit des Androgeneinflusses auf die NN von den Sexualdrüsen.

#### 4) Androgene und durch Cortison bedingte Atrophie der NNR:

Obwohl Cortison sehr günstige therapeutische Wirkungen hat, sind seiner klinischen Verwendung durch zahlreiche unerwünschte Nebenwirkungen Grenzen gesetzt. Es ist nun augenscheinlich, daß man diese Effekte zu verhindern suchte. Zwei der ungünstigsten Nebenerscheinungen einer Cortisonbehandlung sind das Atrophieren der Cortex und ein starker wachstumshemmender Effekt. Wells und Kendall (135) erhielten durch Injektionen von 1 mg Cortison p.d. bei normalen Ratten eine Unterdrückung des Wachstums und eine deutliche Größenabnahme der NN. Stebbins (136) injizierte normalen Ratten über 42 Tage hinweg täglich 3 mg Cortison und beobachtete eine Atrophie aller Rindenzonen mit Ausnahme der zona glom.

Sayers (137) zeigte, daß Cortison und verwandte Steroide die ACTH-Sekretion in einer Stress-Situation bremste. Das schließt aber eine direkte Wirkung des Cortisons auf die NNR nicht aus. Der wachstumshemmende Effekt des Hormons war deutlich bei der normalen wie hyp.ekt./ACTH-Ratte. Er dürfte einer direkten Stoffwechselwirkung des Cortisons zuzuschreiben sein. In diesem Zusammenhang fanden nun Albright

und andere, daß die durch Cortison und verwandte Steroide morph. und funktionelle Hemmung der NNR durch Testosteron und einen großen Teil der  $C_{19}$ - und  $C_{20}$ -, nicht aber der  $C_{21}$ -Steroide verhindert werden kann. Diese Eigenschaft der Sexualsteroiden (spez. der Androgene) ist nicht mit deren androgener, wachstumssteigernder oder einer sonstigen biol. Eigenschaft in Zusammenhang zu bringen. Die Stabilisierung der Cortex kann nun entweder durch eine gezielte Rinden-Wirkung der Androgene oder eine Blockierung des ACTH-hemmenden Effekts des Cortisons bedingt sein. Als wirksamste Hormone bei diesen Experimenten erwiesen sich das TP und Methylandrosteron (MAD) (132, 133). Beide sind mit stark proteinanaboler Wirkung ausgestattet, wodurch sich ein direkter Einfluß auf die NNR erklären ließe. Sie vermochten, zusammen mit Cortison gegeben, das Gewicht und die Größe der NNR cortisonbehandelter Ratten aufrechtzuerhalten (131). Die Unterdrückung des Körperwachstums, die Atrophie des Thymus und der antiphlogistische Effekt des Cortison ließen sich dabei nicht beeinflussen. Höhere Dosierung hatte keinen größeren Erfolg. Bemerkenswert ist, daß MAD, ohne Cortison verabreicht, völlig ohne Einfluß auf die corticale Atrophie blieb. Es scheint also, daß es die Kombination der Hormone ist, die die Atrophie der NNR verhindert!

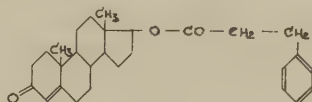
Ein klares Verhältnis besteht zwischen der Wirkung der Androgene auf das Gewicht der NN und den sudanophilen Fettstoffen der inneren cort. Zonen. Behandlungsmethoden, die das Gewicht der Drüse senkten, senkten auch deren Gehalt an sudanophilen Substanzen und Methoden, die das Cortison an der Auslösung einer Gewichtsreduktion hinderten, verhinderten auch die Reduktion der sudanophilen Substanzen. Interessant ist die Tatsache, daß auch bei hyp.ekt. Ratten weder Cortison noch MAD eine Regeneration der NN bewirken konnte, beide zusammen aber eine völlige Wiederherstellung der atrophisierten Drüse bewerkstelligten. Abschließend muß noch darauf hingewiesen werden, daß in all diesen Tierversuchen nur die morph. Veränderungen beobachtet wurden, da die bisher bekannten Methoden die Sekretionsleistung der NNR zu messen für kleinere Versuchstiere nicht empfindlich genug sind. Der beste Weg würde zwei-

felsohne die Bestimmung der Corticoide unter den angestrebten experimentellen Bedingungen und der Vergleich dieser Werte mit den morph. Veränderungen sein.

## V. Die 19-Nor-Steroide.

### a) Vorläufer der 19-Nor-Steroide:

TP war für lange Zeit das wirksamste Androgen. Wir haben ausführlich über diesen Testosteronester berichtet. Erst im Jahre 1951 gelang es, eine Verbindung mit noch ausgeprägteren metabolen Eigenschaften herzustellen, das Testosteroncyclopentylpropionat (TCP) (138). Zur gleichen Zeit entwickelte Hewett (139) ein Hormonderivat mit einer langen Seitenkette, das Testosteronphenylpropionat (TPP). Chemisch ist letzteres das Phenylpropionat des  $\Delta^4$ -Androsten-17 $\beta$ -ol-3-on:



Bei vergleichenden Versuchen zwischen TCP und TPP zeigte sich im Hahnenkammtest, daß beide etwa die gleiche androgene Wirkung haben (141). Prüfte man die Wachstumszunahme der Samenbläschen und der Prostata unter Einwirkung von TPP in verschiedenen Dosen (0, 2 und 0, 8 mg) einerseits und TP andererseits, erwies sich das TPP als etwa  $2 \frac{1}{2} \times$  so stark wie TP. Eine Beurteilung der Wirksamkeit letztgenannter Präparate nach dem Index Aktivität/Dauer fiel im Verhältnis 4 : 1 zu Gunsten des TPP aus. Die Hormone waren bei diesen Experimenten als Äthylolate i. m. injiziert worden, was gegenüber der Lösung in Sesamöl eine zusätzliche Steigerung der Wirkung um 150 % bedeutete. Daran anschließend erkannte man die subcutane Injizierung, was Stärke und Einwirkungskonstanz des TPP betrifft, als wesentlich günstiger ( $1 \frac{1}{2} \times$ ) im Vergleich zur i. m. Applikation. TPP zeigte sich im wesentlichen frei von toxischer Wirkung, obwohl eine mäßige Hemmung der Spermatogenesis nicht abgeleugnet werden kann (140).

Es war nun augenscheinlich, daß der therapeutischen Anwendung der beiden neuen Hormonpräparate durch die Kombination der erwünschten metabolen mit der unerwünschten starken androgenen Wirkung Grenzen gesetzt waren. Speziell Frauen und Kinder waren praktisch völlig von einer Therapie ausgeschlossen. Der Versuch lag nahe, das Steroidmolekül der Androgene seiner virilisierenden Wirkung unter Erhaltung der metabolen Effekte

zu berauben und entdeckte bei einschlägigen Experimenten die Reihe der 19-Nor-Steroide.

b) Bemerkungen zur chemischen Struktur:

Der Name "19-Nor-Steroide" wurde Steroiden gegeben, bei denen das  $C_{19}$ -Atom fehlt. Erklärend ist hier zu sagen, daß auch die Östrogene kein  $C_{19}$  besitzen und man glaubte früher, daß die 19-Nor-Struktur für Steroide mit östrogenen Wirkung typisch sei. Es zeigte sich jedoch, daß die neu gefundenen 19-Nor-Steroide, aus ihrer Gesamtwirkung zu schließen, als Steroide zu verstehen sind, denen ein ursprünglich vorhandenes  $C_{19}$ -Atom abgespalten wurde. Dies führt zu einer teilweisen Veränderung der Wirkung. Testosteron zum Beispiel verlor nach Abspaltung der  $19-CH_3$ -Gruppe fast seine gesamte androgene Wirkung, während der proteinanabole Effekt erhalten blieb. Wir wollen uns nun den ersten experimentell erprobten 19-Nor-Steroiden zuwenden.

c) Die 19-Nor-Steroide und ihre androgene bzw. metabolische Potenz:

1) 19-Nor-Testosteron:

Zunächst ist zu bemerken, daß bei diesen und den folgenden Experimenten eine neue Methode zur Bestimmung der anabolen Wirkung, angegeben von Eisenberg und Gordon (143), verwandt wurde, der sog. Levator-ani-test (LAT). Er beruht darauf, daß der levator ani nach Kastration atrophiert und sein Gewicht durch TP und andere androgene Steroide wieder aufgebaut werden kann.

Hershberger, Shipley und Meyer (142) beschrieben 1943 erstmals, daß das 19-Nor-Testosteron (Nor-T) = 19-nor-17 $\beta$ -hydroxy-3-keto-androst-4-en, verglichen mit seiner androgenen Aktivität, relativ starke metabolische Eigenschaften habe. Der anabole (myotrophische) Effekt war etwa dem des Testosteron gleich, während der virilisierende nur einen Bruchteil des beim Testosteron beobachteten betrug. Verglichen sie die Wachstumszunahme des l.a. mit der Gewichtszunahme der Prostata, so ergab sich für das Testosteron der Faktor 0,3, für das Nor-T hingegen betrug er 1,0.

Holthaus et al. (145) zogen Vergleiche zwischen der oralen und sub-

cutanen Zufuhr von 19-Nor-T und Testosteron, im Hinblick auf die anabole und androgene Potenz der beiden Hormone. Sie beschrieben bei subc. Applikation eine Minimaldosis von 7 mg/kg/p.d. Nor-T bzw. 11 mg/kg/p.d. Testosteron als notwendig, um die Atrophie des l.a. nach Kastration wieder aufzuheben. Zur Normalisierung des Gewichtes der Samenbläschen waren 5 mg/kg/p.d. Nor-T, aber nur 1 mg/kg/p.d. Testosteron erforderlich. Orale Zufuhr von 100 mg/kg/p.d. Testosteron waren so gut wie unwirksam, während 60 mg/kg/p.d. der Nor-Substanz etwa den androgenen wie metabolen Effekt einer subcutanen Injektion von 7 mg/kg/p.d. der gleichen Substanz hatten.

Bahe r et al. (144) gelang es bei einem Krebspatienten die bis Dato negative Bilanz durch i.m. Zufuhr von 50 mg Nor-T über 4 Monate, positiv zu gestalten. Die negative Calcium-Bilanz blieb unverändert.

## 2) 17-Methyl- und 17-Äthyl-19-Nor-Testosteron:

Saunders und Drill (1956) (146) demonstrierten an Hand einer Tabelle ihre Ergebnisse über die prozentuale androgene und myotrophische Wirksamkeit verschiedener Derivate des 19-Nor-T im Vergleich zum TP:

| Hormon                            | Androg.<br>Effekt | Myotroph.<br>Effekt |
|-----------------------------------|-------------------|---------------------|
| TP                                | 100               | 100                 |
| 19-Nor-T                          | 6                 | 100                 |
| 17-Methyl-19-Nor-T                | 6                 | 100                 |
| 17-Äthyl- .....                   | 6                 | 100                 |
| 17-Propyl- .....                  | 1                 | 10                  |
| 17-Butyl- .....                   | 2                 | 25                  |
| 17-Vinyl- .....                   | 2                 | 20                  |
| 19-Nor-4-Androsten-<br>3,17 -diol | 5                 | 50                  |

Aus ihr läßt sich ersehen, daß 19-Nor-T, 17-Methyl-Nor-T und 17-Äthyl-Nor-T die gleiche myotrophische Potenz wie TP, jedoch nur einen geringen Prozentsatz seiner androgenen Wirkung haben.

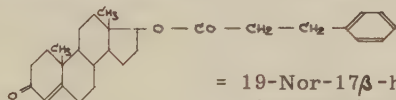
Weiterhin ließ sich zeigen, daß bei oraler Anwendung das 17-Äthyl-Nor-T 2 x so aktiv wie Nor-T oder dessen 17-Methyl-Derivat und 5 x so wirksam wie TP war. Die Studien Overbecks und de Vissers (1956) (147) stimmen in etwa mit diesen Ergebnissen überein.

### 3) Das Cyclo-Pentyl-Propionat des 19-Nor-Testosterons:

Stafford et al. (148) beobachteten bei Messung der N-Retention von kastr. Ratten, daß dieser Ester des Nor-T etwa die 1 1/2 - 2-fache Wirkung des TP hat. Barnes (149) erkannte, im Vergleich zum Nor-T ein noch günstigeres Verhältnis anab./andr. Effekt des Nor-TPC.

### 4) Das 19-Nor-Androstenolon-Phenyl-Propionat = DURABOLIN:

Hier die chemische Struktur:



= 19-Nor-17 $\beta$ -hydroxy-3-keto-androst-4-en-17-phenylpropionat.

Durabolin ist also das 19-Nor-Derivat des TPP. Androstenolon ist der andere Name für Testosteron. Da nun bekannt war, daß TPP eine sehr hohe Potenz, verbunden mit einer verlängerten Aktion habe (150), war man auch der Meinung, daß das Nor-Derivat dieser Verbindung in etwa die gleichen Eigenschaften habe. Es stellte sich jedoch überraschend heraus, daß Durabolin vom TPP nur dessen lange Einwirkungsdauer hat, ansonsten aber eher dem Methylandrostendiol (Neosteron) entspricht.

Der Name Nor-TPP ist also nur bedingt als richtig zu bezeichnen.

Durabolin hat eine sehr starke anabole und eine sehr geringe androgene Wirkung, was aus einer vor kurzem von Overbeck und de Visser veröffentlichten Arbeit hervorgeht. Darin verglichen die Autoren durch Messung der Wirkung des Durabolins auf die Samenbläschen bzw. den levator ani dessen androgenen bzw. anabolen Effekt mit anderen Testosteron- und Nor-T-Derivaten. Die Versuche wurden an kastr. Tieren ausgeführt. Das Gewicht des LA ist in mg/100 mg anfängliches Körpergewicht angegeben. Die Hormone wurden oft täglich, oft auch nur einmal, in ölgiger Lösung subc. injiziert.

Behandlung über 7 Tage:

|          | Tgl. Dosis<br>( $\mu$ g) | LA/100 mg<br>(mg) | Sam. bl.<br>(mg) | NN<br>(mg) | Thymus<br>(mg) | KG<br>(100 mg) |
|----------|--------------------------|-------------------|------------------|------------|----------------|----------------|
| Öl       | -                        | 25,8              | 7,5              | 18,3       | 193            |                |
| Testost. | 200                      | 18,8              | 62,5             | 14,6       | 127            |                |
| Nor-TPP  | 200                      | 72,3              | 50,2             | 16,5       | 223            |                |

Behandlung über 14 Tage:

|          |     |       |     |      |     |      |
|----------|-----|-------|-----|------|-----|------|
| Öl       | -   | 42,3  | 8,3 | 21,6 | 313 | 43,0 |
| Testost. | 200 | 105,4 | 122 | 20,6 | 195 | 43,8 |
| TPP      | 200 | 143,4 | 312 | 19,1 | 185 | 41,7 |
| Nor-T    | 200 | 138   | 343 | 17,8 | 200 | 46,2 |
| Nor-TPP  | 200 | 191   | 130 | 16,3 | 123 | 41,3 |

Variationen in der Dosierung zwischen TPP und Nor-TPP:

|         | Tägl. Dosis<br>( $\mu$ g) | LA/100 mg<br>(mg) | Samenbl.<br>(mg) |
|---------|---------------------------|-------------------|------------------|
| Öl      | -                         | 28,6              | 8,8              |
| TPP     | 12,5                      | 31,6              | 12,5             |
| TPP     | 25                        | 36,6              | 21,7             |
| TPP     | 50                        | 42 - 50,5         | 43,6 - 48        |
| TPP     | 100                       | 66,8              | 78               |
| TPP     | 200                       | 88                | 122              |
| Nor-TPP | 12,5                      | 49,6              | 9,6              |
| Nor-TPP | 25                        | 61,8              | 12,8             |
| Nor-TPP | 50                        | 81,2 - 88         | 17,3 - 23,3      |
| Nor-TPP | 100                       | 115,5             | 39               |
| Nor-TPP | 200                       | 96,6              | 67,6             |

Es zeigt sich also, daß die anabole Potenz des Nor-TPP etwa 4 x so stark, die androgene aber nur halb so groß wie die des TPP ist. Der Index anab./andr. Effekt ist also bei Durabolin außerordentlich günstig.

Der bekannte Niereneffekt war nicht so deutlich wie nach Injektionen von Testosteron. Gewichtsveränderungen konnten an diesem Organ nicht nachgewiesen werden. Das Gewicht des Thymus nahm bei den meisten Versuchen ab. Nicht geklärt werden konnte die Wirkung des Durabolins auf die Nebenniere. In einigen Versuchen vermochte das Durabolin einen gewissen Abfall des NN-Gewichts zu erzeugen. Ob Hydrocortison diesen Abfall verhindern kann, ließ sich an Hand der Ergebnisse nicht eindeutig festlegen. Die Dosierung, Dauer der Behandlung und andere Faktoren spielten eine Rolle. Als sicher ist jedoch anzunehmen, daß das Durabolin den durch Hydrocortison verursachten Verlust des Körpergewichts hemmen, ja sogar verhindern konnte. Die Nahrung schien dabei keine Rolle zu spielen.

## C. PRAKTISCHER TEIL

Unsere Aufgabe bestand nun darin, den Einfluß des Durabolins auf die Sekretionsleistung der NNR des Menschen, beurteilt nach der Höhe der Glucocorticoidproduktion unter normalen wie Stressbedingungen zu analysieren und die sich hieraus möglicherweise ergebenden Veränderungen im Zellstoffwechsel im Hinblick auf seine therapeutische Verwendung zu diskutieren. Für unsere Untersuchungen standen uns Patienten der Chirurg. Universitätsklinik München zur Verfügung. Eine besondere Auswahl der Patienten im Bezug auf bestimmte Erkrankungen, Altersgruppen usw. wurde absichtlich nicht getroffen. Auf diese Weise erfaßten wir Individuen verschiedenster Reaktionslage und konnten so einen guten Überblick über Wirkungsweise und Wirkungsbereich des 19-Nor-Steroids gewinnen. Es muß jedoch bemerkt werden, daß wir, bedingt durch die kurze stationäre Verweildauer der Patienten, unsere Untersuchungen nicht beliebig ausdehnen konnten. So waren wir gezwungen, uns in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle mit einer einmaligen Durabolininjektion mit anschließender mehrtägiger Kontrolle der Corticoidwerte zu begnügen.

### I. Methodik:

Die Messung der GC-Ausscheidung im Harn erfolgte nach der Methode von Staudinger und Schmeisser (151), abgewandelt nach Porter und Silber (152). Dabei erfaßten wir die beiden Glucocorticoide Cortison und Hydrocortison sowie ein Mineralocorticoid 11-Desoxy-17-Oxycorticosteron. Die photometrische Auswertung nahmen wir mit einem Elektrophotometer nach Eppendorf vor. Dem Cortison kommt bei diesem Verfahren die weitaus größte Bedeutung zu, was uns veranlaßte, die Eichkurve mit reinem Cortison herzustellen. Bei einem Versuch, die Größe der Fehlerquelle unserer Experimente festzustellen, ergab sich ein durch die Methode bedingter Verlust von etwa 40 %. Wir dürfen darauf hinweisen, daß inzwischen Verfahren entwickelt wurden, die gestatten, wesentlich höhere Corticoidmengen zu isolieren. Infolgedessen sind die von uns gemessenen Werte nur als qualitativ zu beurteilen, was aber im Rahmen dieser Arbeit vollauf genügt. Die relativen Normalwerte der GC-Sekretion über 24 Stunden lagen bei unseren Untersuchungen, bei Patienten mit guter Reaktionslage zwischen 100 und 150  $\mu$ . Für die 17-Ketosteroide

wurden uns bei Frauen 5 - 9 mg, bei Männern 8 - 12 mg als Norm angegeben. Sämtliche hier angeführten Ketosteroidwerte stellte uns freundlicherweise Herr Kokott (42) zur Verfügung. Wir dürfen unsere Experimente nach der Versuchsanordnung in folgende drei Gruppen einteilen:

a) Durabolinbehandlung:

Hierzu ließen wir die Patienten über 24 Stunden den Urin sammeln und bestimmten den sog. "Leerwert" der GC-Ausscheidung. Dann injizierten wir 25 bzw. 50 mg Durabolin in ölgiger Lösung i. m. und schlossen weitere Corticoidbestimmungen über ein oder mehrere Tage an. Die zugehörigen Ergebnisse, kombiniert mit den jeweiligen Werten der 17-Ketosteroidausscheidung sind in Tabelle I niedergelegt.

b) Durabolinbehandlung + ACTH-Belastung:

Zunächst wurde auch hier der Leerwert bestimmt. Hierauf erfolgte die Injektion von 25 mg Durabolin i. m., mit nachfolgender zweimaliger GC-Bestimmung. Nun wollten wir die unter Einfluß des Nor-Steroids stehende Cortex einer, in etwa den physiol. Verhältnissen angepaßten Belastung aussetzen. Zu diesem Zweck brachten wir den Patienten 100 I.E. ACTH in NaCl-Lösung mittels einer 3 - 4-stündigen Dauertropfinfusion bei. Dadurch wurde die NNR in einen stressähnlichen Zustand versetzt und reagierte mit einer, nach der Reaktionslage individuell verschiedenen, meßbaren Mehrproduktion an Corticoiden. Da sich, wie schon beschrieben, das Corticoidspektrum in einer Stress-Situation vorwiegend in Richtung Hydrocortison + Cortison (also der GC) verschiebt, erhielten wir so ein genaues Bild über das Reaktionsvermögen der Rinde unter Durabolineinfluß. Ergebnisse siehe Tabelle II.

c) Vergleichende Untersuchungen zwischen einer ACTH-Belastung vor und nach Durabolinbehandlung:

Auf die Bestimmung des Leerwertes ließen wir in dieser Versuchsreihe zunächst eine erste ACTH-Infusion folgen. Die Belastungswerte wurden über 2 Tage kontrolliert. Waren sie zur Norm zurückgekehrt, schlossen wir eine Injektion von 25 mg Durabolin an mit abermals zweitägiger Kontrolle der Corticoidwerte. Hierauf belasteten wir die Cortex erneut mittels eines ACTH-

Stosses und stellten den sich hieraus ergebenden Wert fest. Diese Anordnung gibt zweifelsohne den besten Überblick über die durch das 19-Nor-Steroid ausgelöste Veränderung des Reaktionspotentials der NNR. Ergebnisse siehe Tabelle III.

## II. Untersuchungsergebnisse:

### ad a) Durabolinbehandlung:

Anhand unserer Ergebnisse wollen wir hier die Beeinflussung der Corticoidsekretion durch Durabolin erläutern. Grundsätzlich läßt sich sagen:

- 1) GC-Werte, die aus irgendwelchen Gründen (Krankheit etc.) erhöht waren, wurden nach einmaliger Injektion des Androgens gedämpft reguliert (Fälle 11 - 15). Der kleinste Abfall betrug 7 %, der größte 60 %, bei einem Mittelwert von 30 %. Diese Dämpfung scheint sich bei den GC in einem zur Höhe der Werte prozentualen Abfall zu äußern, während sich die Ketosteroide sehr gut zur Norm einstellen. Ersteres läßt sich so erklären, daß bei starker Stresswirkung durch die Krankheit der dämpfende Einfluß des Nor-Steroids von der schon genannten Verschiebung des Hormonspektrums der NNR in Richtung Cortison und Hydrocortison überdeckt wird.
- 2) War die Corticoidausscheidung in etwa normal, blieb der Wert nach Durabolinbehandlung entweder stabil (Fall 16) oder sank vorübergehend ab (Fälle 17 - 22). Kleinster Abfall 2 %, größter 70 %, im Mittel 36 %.
- 3) Verminderte GC-Werte vermochte Durabolin annähernd zu normalisieren (Fälle 4 - 10). Der Anstieg erfolgte in manchen Fällen sofort und war dann von einem Abfall zum Ausgangswert oder sogar darunter gefolgt (Fälle 4/5/7). In anderen Fällen trat er erst am 2., 3. oder 4. Tag nach Behandlung ein (Fälle 6/8/9/10). Dies ließ sich speziell bei Patienten mit sehr niederen Leerwerten beobachten. Der kleinste Anstieg betrug 24 %, der größte 115 %, der Mittelwert 61 %. Man könnte nun der Ansicht sein, daß diese Normalisierung des Hormonspiegels der NNR auf einer durch das Nor-Steroid verursachten Stresswirkung beruhe. Dagegen sprechen jedoch folgende Umstände: Erstens erfahren

## II. DURABOLIN - ACTH

|            |                             |                         |     |             |              | Glucocort |  |
|------------|-----------------------------|-------------------------|-----|-------------|--------------|-----------|--|
| Name/Alter | Krankheit                   | Verlauf                 | AZ  | vor<br>Dur. | nach<br>Dur. |           |  |
| 3 M.M. 62  | Ureterstein                 | Behandlung konservativ  | +   | 146         | 302          |           |  |
| 6 T.O. 31  | Hepatitis                   | Konservative Behandlung | +   | 92          | 171          |           |  |
| 9 D.L. 70  | Prost. Ca                   | inoperabel              | -   | 56          | 112          |           |  |
| 2 Z.H. 16  | Epididymitis                | mäßige Wundheilung      | +   | 195         | 96           |           |  |
| 10 S.F. 67 | Nervöse Miktionsbeschwerden | -                       | + - | 38          | 29           |           |  |
| 11 W.F. 76 | Cystitis Hyperneph.         | gute Rekonvaleszenz     | +   | 558         | 303          |           |  |
| 13 G.A. 60 | Cystenniere                 | Behandlung konservativ  | +   | 337         | 203          |           |  |
| 15 M.G. 60 | Prost. hyp. Eitr. Cystitis  | konservativ behandelt   | + - | 210         | 168          |           |  |
| 25 F.M. 20 | Bauchdeckenabscess          | gute Heilung nach Op.   | +   | 114         | 106          |           |  |

## III. ACTH - DURABOLIN - ACTH

| Name/Alter | Krankheit           | Verlauf                               | AZ  | vor<br>ACTH | nach<br>ACTH |  |  |
|------------|---------------------|---------------------------------------|-----|-------------|--------------|--|--|
| 26 G.H. 52 | Prost. hyp.         | konservativ behandelt                 | + - | 173         | 545          |  |  |
| 27 M.K. 63 | Endangitis          | Behandlung m. ACTH-Dur.               | +   | 85          | 435          |  |  |
| 28 K.M. 52 | Prost. hyp.         | Operation, gut überst.                | -   | 178         | 446          |  |  |
| 29 S.G. 33 | Exostose, Syringom. | mäßige Heilungstendenz                | +   | 84          | 225          |  |  |
| 30 H.G. 64 | Prost. hyp.         | Operation, gute Heilung               | -   | 132         | 314          |  |  |
| 31 N.A. 58 | Prost. hyp.         | Operation, gut überst.                | +   | 53          | 197          |  |  |
| 32 H.J. 47 | Ureterstein         | Behandlung konservativ                | + - | 156         | 245          |  |  |
| 33 B.J. 51 | Cardia-Ca           | Ösoph.-Jejunostomie, n. Op. ad exitum | +   | 260         | 280          |  |  |

| icoide (γ)  |              | Ketosteroide (mg) |              |             |              |
|-------------|--------------|-------------------|--------------|-------------|--------------|
| vor<br>ACTH | nach<br>ACTH | vor<br>Dur.       | nach<br>Dur. | vor<br>ACTH | nach<br>ACTH |
| 163         | 477          | 2, 7              | 1, 2         | 4, 8        | 34, 0        |
| 120         | 288          | 6, 4              | 5, 4         | 19, 0       | 8, 1         |
| 154         | 289          | 2, 4              | 1, 5         | 5, 2        | 1, 2         |
| 237         | 284          | 3, 4              | 6, 9         | 3, 9        | 9, 7         |
| 226         | 192          | -                 | -            | -           | -            |
| 306         | 477          | 12, 5             | 10, 9        | 9, 3        | 13, 6        |
| 193         | 437          | 20, 8             | 6, 9         | 8, 5        | 14, 7        |
| 105         | 456          | 2, 8              | 10, 6        | 9, 0        | 8, 2         |
| 114         | 435          | 0, 7              | 8, 9         | 0, 4        | 1, 2         |

| Glucocorticoide  |             |              |             |              | Ketosteroide     |                  |                  |
|------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|------------------|------------------|------------------|
| Diffe-<br>renz 1 | vor<br>Dur. | nach<br>Dur. | vor<br>ACTH | nach<br>ACTH | Diffe-<br>renz 2 | Diffe-<br>renz 1 | Diffe-<br>renz 2 |
| 327              | 108         | 231          | 148         | 381          | 233              | 1, 7             | 5, 0             |
| 350              | 115         | 69           | 77          | 321          | 244              | 2, 9             | 11, 3            |
| 268              | 213         | 182          | 185         | 327          | 142              | 5, 5             | 13, 6            |
| 141              | 82          | 106          | 107         | 198          | 91               | -                | -                |
| 182              | 151         | 731          | 109         | 488          | 379              | 7, 6             | 6, 8             |
| 144              | 120         | 90           | 84          | 356          | 272              | 8, 3             | 1, 1             |
| 89               | 100         | 101          | 104         | 307          | 203              | 3, 2             | 5, 1             |
| 20               | 152         | 100          | 156         | 189          | 33               | - 2, 2           | - 2, 2           |

überhöhte und normale Werte keine Steigerung, zweitens müßte dann ein Anstieg unserer Meinung nach sogleich erfolgen und drittens, da die Wirkung über mehrere Tage zu gehen scheint, auch länger anhalten.

- 4) Über die Beziehung zwischen GC und 17-Ketosteroiden lassen sich anhand der hier getroffenen Zusammenstellung folgende Aussagen treffen: Zwischen den beiden Hormongruppen besteht eine deutliche Abhängigkeit voneinander. Meist stellt sich ein gewisses Gleichgewicht ein, was aus einem Vergleich der Höhe der Ausgangswerte der Fälle 5/6/9/11/13/14/16/17/22/23 hervorgeht. Nun kann es infolge einer Rindenhyperaktivität bzw. -insuffizienz zu einem parallel laufenden Anstieg (Fälle 13/14) bzw. Abfall (5/7/9/22/23) kommen. Das schließt jedoch nicht die Möglichkeit aus, daß GC oder Ketosteroide getrennt voneinander steigen oder sinken. Wir fanden, daß einerseits erhöhte GC-Werte die Fraktion der 17-Ketosteroide zu erniedrigen scheinen (Fälle 1/2/15/16) und umgekehrt (Fälle 8/24), andererseits auch ein isolierter Anstieg bzw. Abfall der einen Fraktion bei Normalwerten der anderen möglich ist (Fälle 11/12/18/19/21). Durabolin hat nun eindeutig die Tendenz, ein aus dem Gleichgewicht gekommenes Verhältnis GC/Ketosteroide zu normalisieren. Das besagt jedoch nicht immer, daß die Werte in jedem Falle Normalhöhe erreichen, obwohl dies bei unseren Experimenten sehr häufig der Fall war. Es zeigte sich aber auch, wie oben schon angedeutet, daß die stabilisierende Wirkung des Durabolins von einer Rindenhyper- bzw. -hypaktivität überdeckt sein kann, so daß der Wert wohl in Richtung Norm verändert wird, diese aber nicht erreicht (Fälle 7/11/12/13). Diesen Umstand möchten wir als relative Stabilisierung bezeichnen.
- 5) Verschiedene Fälle bedürfen noch einer gesonderten Behandlung:  
Fall 1 + 3: Hier scheint, im Gegensatz zu den bisher gemachten Beobachtungen der an sich schon erhöhte Wert eine weitere Steigerung zu erfahren. Wir glauben jedoch, daß infolge des einsetzenden Abfalls der 17-Ketosteroide auf ein Minimum das Gleichgewicht zwischen den beiden Hormongruppen zugunsten der GC verschoben wird und die zusätzliche Wertsteigerung ausschließlich dem Wegfall des antagonistischen

Effektes der 17-Ketosteroide zuzuschreiben ist.

Fall 12: Der Patient schien sich in einer für die Schwere seiner Krankheit relativ guten Reaktionslage zu befinden.

Das 19-Nor-Steroid bewirkte zunächst eine leichte Senkung der Corticoidausscheidung mit darauffolgendem Anstieg, der jedoch im Hinblick auf den Zeitpunkt der Operation psychisch, möglicherweise auch durch Medikamente bedingt sein dürfte. Durch den am 2. Tag der Behandlung stattfindenden Eingriff kommt es dann zu einem völligen "Zusammenbruch der Cortex".

- 6) Fassen wir unsere Fälle nach Krankheitsbildern geordnet zusammen, ergeben sich, abgesehen von der schon beschriebenen Bedeutung des Krankheitsstresses für die Reaktionslage des Patienten keine weiteren Besonderheiten für die Auswirkung einer Durabolinbehandlung auf die NNR.
- 7) Eine Zusammenfassung der Patienten in verschiedene Altersgruppen zeigte als auffallendes Merkmal, daß Individuen über 60 Jahren zum großen Teil ein, auch bei schwersten Erkrankungen, für ihr Alter ausgezeichnetes Reaktionsvermögen besitzen (Fälle 11 - 15/18), was für eine durch den Lebensstress "trainierte" NNR spricht.

ad b) Durabolinbehandlung + ACTH-Belastung:

In dieser Versuchsreihe sollte gezeigt werden, wie die unter Durabolin-schutz stehende Cortex, auf eine Belastung mittels eines ACTH-Stresses reagiert. Es ergaben sich folgende Gesichtspunkte:

- 1) Patienten die in der Lage waren, sich dem durch die Krankheit bedingten Stress anzupassen (was aus den erhöhten Ausgangswerten ersichtlich war), ließen von vorneherein auf ein gutes Reaktionspotential der NNR schließen. Durch Durabolin erfuhren nun, wie schon berichtet, diese erhöhten GC-Werte eine Dämpfung, wobei aber, wie wir dann sahen, das Reaktionsvermögen gut blieb. Setzte nun eine zusätzliche ACTH-Belastung ein, war die Cortex in der Lage, auf sie mit einem deutlichen Sekretionsanstieg, der aber, wie wir noch beweisen werden, durch das Nor-Steroid gedämpft wurde, zu antworten (Fälle 11/13/15/25).

Die Ketosteroide reagierten in Fall 11 + 13 parallel. Fall 15 bildete insofern eine Ausnahme, daß infolge der Schwere des Krankheitsbildes und des Alters des Patienten die ersten Anzeichen einer Insuffizienz da zu sein schienen, was aus dem Reaktionsunvermögen der Ketosteroide auf den ACTH-Stoss ersichtlich wurde. Trotzdem war seine Reaktionslage noch als gut zu bezeichnen.

- 2) War der Ausgangswert eines Patienten erniedrigt, deutete dies in den meisten Fällen auf eine mehr oder minder insuffiziente Cortex hin. Ursache konnte die jetzige oder eine frühere Krankheit, der Lebensstress oder auch ein anderer Faktor sein. Wir sahen und beschrieben bereits, daß Durabolin in diesen Fällen die Corticoidausscheidung verbessern kann. Der ACTH-Stress führte auch hier zu einem Wertanstieg, der aber in den meisten Fällen nicht die bei normalen Reaktionsvermögen zu erwartende Höhe erreichte (Fälle 2/5/9/10). Die Frage, ob das 19-Nor-Steroid das Reaktionspotential zu bessern vermag, ist anhand dieser Ergebnisse nicht zu entscheiden.
- 3) Ein normaler GC-Wert erfuhr durch die Durabolinbehandlung eine leichte Senkung (Fall 25). Er konnte jedoch unter Einwirkung des Hormons auch vorübergehend ansteigen (Fall 3). Möglicherweise war aber im letztgenannten Falle der Wertanstieg nach Durabolin durch das weitere Absinken des an sich schon sehr niederen Ketosteroidwertes bedingt. Es scheint sich um einen Parallelfall zu Fall 1 zu handeln. Die Stressbeantwortung unter Einwirkung des Nor-Steroids blieb gut.
- 4) Fall 10 zeigte besonders gut das Stadium einer fortgeschrittenen NNR-Insuffizienz. Durabolin bewirkte zwar eine Verbesserung der Reaktionslage, konnte aber trotzdem den Patienten nicht in die Lage versetzen, eine Stresseinwirkung zu beantworten.  
Das mäßige Reaktionsvermögen bei Fall 2 ist auf das jugendliche Alter des Patienten zurückzuführen.
- 5) Das gute Reaktionsvermögen älterer Patienten wurde hier abermals bestätigt (Fälle 3/9/11/15).

ad c) ACTH-Belastung vor und nach Durabolinbehandlung:

Die beste Auskunft über den Einfluß einer Durabolinbehandlung auf das Reaktionspotential der NNR erhielten wir zweifelsohne durch diese Versuchsanordnung. Leider konnten wir sie wegen der langen Untersuchungsdauer nur bei einer geringen Anzahl von Patienten durchführen. Wir haben schon darauf hingewiesen, daß es nicht der absolute Wert nach einer ACTH-Belastung, sondern vielmehr die Differenz Leerwert-Stresswert ist, die uns über die Reaktionslage der NNR informiert. Bei der Auswertung dieser Versuchsreihe kommt es uns nun speziell auf den Vergleich der Reaktionspotentiale beim ersten und zweiten ACTH-Stoss an. Es zeigte sich:

- 1) War die Differenz Leerwert-Stresswert bei der ACTH-Belastung vor Durabolinbehandlung groß, so wurde der Wertanstieg nach Behandlung gedämpft (26/27/28/29). War die Wertdifferenz bei Belastung vor der Hormonbehandlung aber klein, wurde das Reaktionspotential nach Belastung erhöht (Fälle 30/31/32/33). Wir haben uns nun gefragt, ist diese Veränderung in der Produktionsleistung der Cortex als Sekundäreffekt des ersten ACTH-Stosses aufzufassen oder beruht sie auf einer corticalen Leistungshemmung bzw. -steigerung durch das Durabolin. Wir werden diesen Punkt noch diskutieren.
- 2) Vergleichen wir die Werte vor und nach Durabolineinwirkung zwischen den beiden ACTH-Infusionen, erhalten wir abermals eine Bestätigung der bei Versuchsreihe a gemachten Beobachtungen über den Wirkungsmechanismus des Nor-Steroids. Speziell die Werte zwei Tage nach Durabolinbehandlung (vor ACTH) haben, bezogen auf den Ausgangswert, durchwegs nach oben bzw. unten verbesserte Höhe.
- 3) Besondere Beachtung verdient noch Fall 33. Der 51-jährige Patient befand sich in einem für die Schwere seiner Krankheit sehr guten Allgemeinzustand, der nicht von vorneherein auf eine Funktionsuntüchtigkeit seines hormonellen Systems schließen ließ. Die erste ACTH-Belastung jedoch ergab eine fast völlige Reaktionsunfähigkeit seiner NNR. Der leichte Anstieg der GC war von einem Abfall der Ketosteroide begleitet. Die darauffolgende Durabolininjektion verbesserte seine

Hormonausscheidung nur gering. Nach dem zweiten ACTH-Stoß zeigte er eine im Vergleich zur ersten Belastung leicht erhöhte Wertdifferenz. Der Patient wurde einige Tage später unter Durabolinschutz operiert und überstand den Eingriff zunächst gut. Etwa eine Woche nach der Operation jedoch stellten sich Zeichen einer Rindeninsuffizienz ein, die schließlich ad-exitum führten. Ergänzend muß noch gesagt werden, daß aus seiner Anamnese eine längere Behandlung mit Cortison 10 Jahre vor der Operation zu entnehmen war.

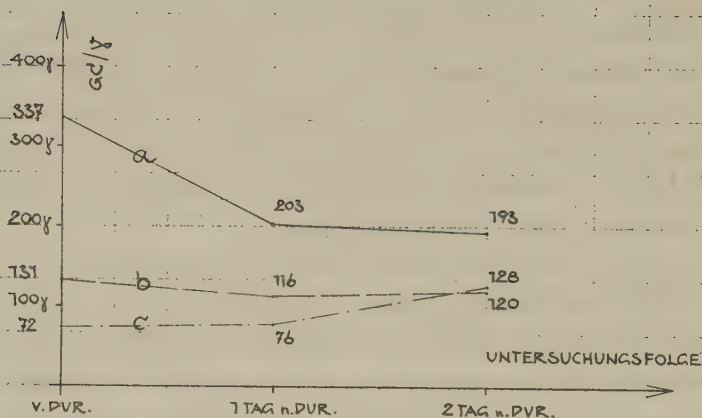
Bei Fall 29 scheint durch die Syringomyelie eine zentrale Störung des hormonellen Systems im Sinne einer Hemmung eingetreten zu sein. Sie wird zum ersten in der relativ niederen Ausgangslage, zum zweiten in der schlechten Reaktion auf den ACTH-Stress deutlich.

- 4) Von Interesse dürfte auch hier das Verhalten der 17-Ketosteroidfraktion im Vergleich zu den Glucocorticoiden sein. Wie aus Tabelle III zu ersehen ist, ergeben sich für die 17-Ketosteroide in etwa die gleichen Gesichtspunkte wie für die GC: Durabolin steigert eine mäßige und dämpft eine übermäßige Stressbeantwortung. Jedoch läuft ihr Verhalten in der Mehrzahl der Fälle konträr zu dem der Glucocorticoide, was den schon genannten Antagonismus zwischen den beiden Hormonfraktionen erneut bestätigt.

### III. Diskussion:

Worauf beruhen nun die durch das Durabolin bewirkten Veränderungen in der Hormonproduktion der NNR und welche Gesichtspunkte ergeben sich hieraus für die therapeutische Verwendung:

Durabolin hat, wie wir gezeigt haben, einen unbestrittenen Einfluß auf die GC-Ausscheidung der NNR, gleich in welcher Reaktionslage sich die Cortex und damit der Patient befindet. Der Wirkungseffekt richtet sich ganz nach der Ausgangslage zu Beginn der Behandlung. Er äußert sich bei unternormalen Corticoidwerten in einer Erhöhung, bei Normalwerten in einer Stabilisierung oder Erniedrigung, bei überhöhten Werten in einer Senkung der Sekretionsleistung der Rinde. Drei der markantesten Fälle seien hier graphisch dargestellt.



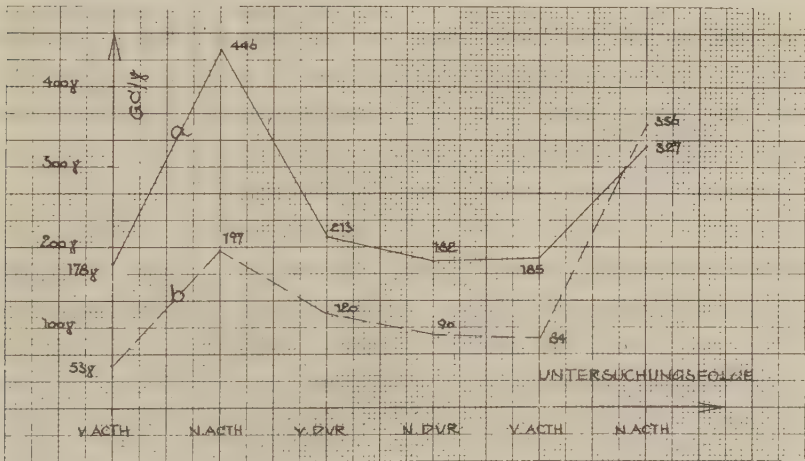
Kurve a veranschaulicht die dämpfende Wirkung des 19-Nor-Steroids auf einen überhöhten Wert.

Kurve b ist ein Beispiel für den leichten Abfall eines Normalwertes,

Kurve c für den Anstieg verminderter GC-Produktion nach Behandlung mit Durabolin.

Generell läßt sich sagen, daß das Nor-Steroid in den meisten Fällen die Tendenz hat, die GC-Sekretion der NNR in Richtung Norm zu steuern, es sei denn, daß Faktoren wie z. B. ein Mißverhältnis GC/Ketosteroide, ein enormer Krankheitsstress oder eine erhebliche Rindeninsuffizienz die Wirkung des Durabolins überdecken und dadurch einen zu den oben genannten Tatsachen gegensätzlichen Effekt vortäuschen. Es ist augenscheinlich, daß sich im hormonellen Geschehen nur sehr schwer Regeln oder Normen aufstellen lassen, dazu ist es zu labil und von zu vielen Faktoren abhängig. Das zeigte sich auch bei unseren Untersuchungen. Schon eine Begutachtung der Ausgangslage erforderte in jedem Falle die Berücksichtigung des Alters des Patienten, der Schwere und Dauer der Krankheit, frühere Erkrankungen, des Allgemeinzustandes, der Lebensweise usw. So kann für einen Jugendlichen ein GC-Wert unter 100g normal sein, während er bei einem älteren Patienten bereits Ausdruck einer Rindeninsuffizienz ist.

Wir müssen eben, um im Einzelfall über die Reaktionsbasis entscheiden zu können, all die genannten Faktoren miteinbeziehen. Im Zusammenhang mit einem ACTH-Stress, der seiner Dosierung nach einem mittelschweren Eingriff entsprach (43), scheint das Nor-Steroid einen hemmenden Einfluß auf die Rindenhyperaktivität und die sich daraus ergebende Corticoidmehrproduktion auszuüben. Auf der anderen Seite konnten wir mit Durabolin eine Verbesserung des Reaktionspotentials bei Patienten mit schlechtem Reaktionsvermögen erzielen. Auch hier seien zur Veranschaulichung zwei typische Fälle graphisch aufgezeichnet.



Kurve a demonstriert die Dämpfung der durch ACTH verursachten Rindenhyperaktivität durch Behandlung mit Durabolin, bei guter Reaktionslage.

Kurve b zeigt die Verbesserung des Reaktionspotentials der NNR durch das Nor-Steroid, bei mäßigem Reaktionsvermögen.

Welche Vorgänge spielen sich nun vermutlich dabei ab. Zunächst ist einmal die Frage zu klären, handelt es sich hierbei um einen gezielten Rindeneffekt des 19-Nor-Steroids oder greift das Durabolin an anderen Punkten der Hyp. NNR-Achse an. Gegen die letztgenannte indirekte Wirkung spricht (1), daß

Durabolin die Corticoidproduktion sowohl steigern als auch hemmen kann. Wäre die Hypophyse bzw. die Hyp./Rindenachse in diesen Mechanismus miteingeschaltet, müßte es nach unserer Meinung einheitlich zu einer vermehrten oder verminderten ACTH und damit Corticoidproduktion kommen. Das gleiche würde für den Fall einer Hemmung oder Verstärkung des corticotropen Effektes des ACTH durch das Nor-Steroid gelten. Es wäre (2) vielleicht einzuwenden, daß das Durabolin statt die Hormonproduktion der NNR die ACTH-Produktion der Hypophyse stabilisieren kann. Dazu ist jedoch folgendes auszuführen: Erniedrigte Corticoidwerte sind meist das Zeichen einer verminderten Leistungsfähigkeit der NNR nicht der Hypophyse. Sie wurden durch das 19-Nor-Steroid normalisiert, was infolgedessen stark für eine gezielte Durabolinrindenwirkung spricht.

(3) Versuche an hyp.ekt. Tieren haben, wie wir aus der Literatur entnehmen gezeigt, daß Androgene die dabei atrophierende Cortex wieder aufzubauen vermochten. Daß es sich dabei nicht um eine ACTH-ähnliche Wirkung der Sexualsteroiden gehandelt haben konnte, geht aus der von uns beobachteten Dämpfung des Stressrindeneffektes durch das Nor-Steroid hervor.

Das 19-Nor-Steroid übt also seine stabilisierende Wirkung, soweit es das hormonelle System betrifft, "direkt" an der Rindenzelle aus. Wie wir gezeigt haben, vermag das Durabolin einerseits eine Rindenzelle mit niederem Hormongehalt bis zu einem mittleren Sekretionspotential "aufzufüllen". Die Zelle wird leistungsfähiger und beweist dies durch erhöhte Ausschüttung. Auf der anderen Seite stoppt das Androgen übermäßige Hormonausschüttung und stellt die Zelle auf "Spargang" ein.

Wir haben im theoretischen Teil der Arbeit ausführlich über die Stoffwechselwirkungen der Corticosteroiden wie Androgene, speziell im Eiweißstoffwechsel berichtet. Daraus läßt sich entnehmen, daß Cortison und verwandte Hormone die vermehrte Umwandlung von Eiweiß in Kohlehydrate verursacht, während die Androgene durch ihren anabolen Effekt (der ja speziell bei den Nor-Steroiden ausgeprägt ist), vermehrt Eiweiß aufzubauen vermögen. Es muß nun irgendein Zusammenhang zwischen der eiweißsparenden Wirkung der Androgene und deren Rindenwirkung bestehen. Zwei Theorien wollen wir hier zur Diskussion stellen. Einmal könnte es sich primär um eine durch die Androgene verursachte Verminderung der Hormonproduktion der Cortex handeln, was dann sekun-

där durch den Entzug der GC aus dem Eiweißstoffwechsel einen vermehrten Eiweißeinbau in die Gewebe zur Folge hätte. Zum zweiten bestünde aber auch die Möglichkeit, daß die Androgene direkt am Zellstoffwechsel teilnehmen, den Eiweißabbau hemmen und die Zelle mit Eiweiß anfüllen. Reflektorisch wäre dann der Hormonbedarf der Zelle mehr oder minder groß, worauf die NNR ihrerseits mit vermehrter bzw. verminderter Hormonausschüttung antworten würde. Im Zusammenhang mit unseren Ergebnissen könnte sich folgendes Bild ergeben:

- 1) Setzen wir zunächst den Fall, die NNR produziert aus irgendwelchen Gründen vermehrt GC; der Eiweißspiegel der Zelle ist infolge erhöhten Abbaus bzw. Hemmung des Aufbaus niedrig.



Setzt nun die Behandlung mit Durabolin ein, füllt sich die Zelle mit Eiweiß, der Bedarf an Corticoiden wird geringer und die Rindenzelle bremst ihre Ausschüttung.

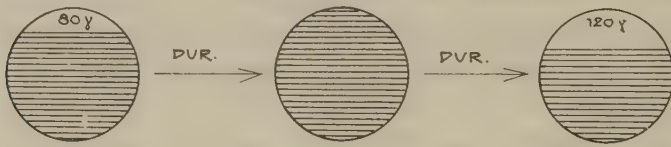
- 2) Ist die Sekretion der Cortex von normaler Größe, müßte auch der Eiweißspiegel der Zelle bei ausreichender Zufuhr und Fehlen von stark eiweißaufbrauchenden Prozessen in etwa Normalhöhe besitzen. Für den Fall, daß die Zelle gesättigt ist, wird sich weder deren Eiweißgehalt noch die Hormonproduktion der Rinde verändern.



In der Mehrzahl der Fälle wird aber die Zelle in der Lage sein, zusätzlich Eiweiß aufzunehmen, was sich dann reflektorisch in einem leichten Abfall

der Corticoidausschüttung äußert.

- 3) Ist der Eiweißabbau infolge geringer GC-Produktion gering, läßt dies auf einen erhöhten Eiweißspiegel der Zelle schließen.



Die Durabolintherapie kann nun infolge der geringen "antagonistischen" Kräfte von seiten der Rindenhormone eine vorübergehende Übersättigung der Zelle mit Eiweiß hervorrufen, zu deren Ausgleich dann vermehrt Rindenhormone herangezogen werden. Dieser Vorgang würde auch die von uns gemachte Beobachtung erklären, daß verminderte GC-Werte erst am 2., 3., 4. oder 5. Tag nach Durabolineinwirkung eine Steigerung erfahren.

Es ist hier letztlich nicht zu entscheiden, welche der beiden Theorien in den Vordergrund zu rücken ist. Wir glauben jedoch, daß beide Faktoren in den Wirkungsmechanismus miteingeschaltet sind, daß das Durabolin einerseits den Zellstoffwechsel auf Spargang einstellt, andererseits aber auch die NNR und damit den Stoffwechsel vor übermäßiger bzw. verminderter Hormonproduktion schützt, indem es den Hormonspiegel auf ein mittleres Niveau einstellt. Letzteres spielt natürlich eine große Rolle für Stresseinwirkung jeglicher Art, da der in solchen Situationen zu beobachtende starke Eiweißabbau (meßbar anhand der Erhöhung des KH-Spiegels im Blut) eingeschränkt werden müßte und auch, wie Untersuchungen aus unserem Labor (154) zeigen, wird.

In diesem Zusammenhang dürfen wir nochmals auf unsere vergleichenden Untersuchungen zwischen einem ACTH-Stoß vor und nach Durabolinbehandlung eingehen. Wir machten die Beobachtung, daß eine starke Rindenreaktion auf ACTH-Belastung nach einer Durabolinbehandlung weniger ausgeprägt ist, eine schwache Stressbeantwortung hingegen nach Injektion von Durabolin deutlicher wird und stellten uns die Frage, wird dieser Effekt durch das Nor-Steroid erzielt oder handelt es sich um eine Sekundärwirkung der ersten ACTH-Infusion. Letztere

Auffassung wollen wir primär verneinen, wir glauben jedoch aus unseren Ergebnissen als sicher entnehmen zu können, daß ein Einfluß des Sexualsteroids auf den Belastungsvorgang nicht zu übersehen ist, und zwar aus folgender Erwägung heraus: Es hatte sich eindeutig gezeigt, daß das 19-Nor-Steroid z. B. eine durch den Krankheitsstress erhöhte Corticoidproduktion zu dämpfen vermag; ob auf direktem oder indirektem Wege spielt hier keine Rolle. Warum sollte es nicht auch in der Lage sein, den Einfluß eines durch eine ACTH-Infusion imitierten Stresses abzuschwächen? Auf der anderen Seite zeigte das Androgen auch die Fähigkeit, eine Cortex mit verminderter Hormonproduktion zur vermehrten Sekretion anzuregen, woraus sich für die Rindenzelle ein erhöhtes Sekretionspotential und damit die Fähigkeit einer Belastung mit vermehrter Ausschüttung zu begegnen, ergibt. Diese beiden Punkte sprechen dem Durabolin die Fähigkeit zu, das Stressgeschehen zu beeinflussen, woraus sich neben der schon bekannten Indikation im Eiweißhaushalt eine Reihe weiterer Anwendungsmöglichkeiten ergeben.

#### IV. Vorschläge zur Therapie:

Im Hinblick auf das Thema dieser Arbeit wollen wir hier nicht den allgemein bekannten, eiweißsparenden Effekt des 19-Nor-Steroids in den Vordergrund stellen, sondern speziell seine Verwendung im Geschehen der Hyp.-NNR-Achse diskutieren. So ist, vorbehaltlich der Richtigkeit unserer Ergebnisse und Überlegungen in folgenden Situationen eine Therapie mit Durabolin angezeigt:

- 1) bei Überbeanspruchung der Cortex durch Stresseinwirkung jeglicher Art.  
So kann das Nor-Steroid in Verbindung mit einer ACTH-Therapie die NNR vor zu starker Belastung schonen, wobei es zugleich den dabei auftretenden Eiweißverlust einschränkt. Die gleiche Indikation ergibt sich im Zusammenhang mit dem operativen Stress. Wie ebenfalls in unserem Labor durchgeführte Untersuchungen zeigen, ist der nach Eingriffen zu beobachtende starke Anstieg der Corticoide unter Durabolinschutz weniger ausgeprägt. Auch die negative Eiweißbilanz war in der postoperativen Periode stark vermindert, was für die Sanierung der Patienten nicht ohne Bedeutung ist. Das Durabolin wird hierbei am besten am Tage vor der Operation verabreicht.

Sind die GC-Werte infolge des Krankheitsstresses stark vermehrt, kann auch hier das Sexualsteroid die Ausschüttung zügeln, was für die Cortex wie den Eiweißhaushalt Schonung (wichtig speziell vor chirurgischen Eingriffen!), bedeutet.

Weiterhin ist eine Durabolintherapie bei Rindenhypertrophie jeglicher Art und Ursache angezeigt.

- 2) bei funktioneller Untüchtigkeit der NNR. Wir konnten mittels unserer Untersuchungen demonstrieren, daß das Androgen die Fähigkeit besitzt, verminderte GC-Ausscheidung, die ja, außer bei Jugendlichen, immer ein Zeichen einer mehr oder minder fortgeschrittenen Rindeninsuffizienz ist, annähernd normal zu gestalten, wobei die Reaktionslage gut bleibt, ja sogar verbessert wird. Hieraus läßt sich entnehmen, daß eine Behandlung mit Durabolin ein wichtiges Adjuvans einer Operationsvorbereitung sein kann. Wie wir beschrieben, ließ sich im Tierversuch durch zusätzliche Verabreichung eines Androgens bei Cortisoninjektionen die dabei auftretende Atrophie der NNR verhindern. Bestätigen sich diese Beobachtungen beim Menschen, kann das Durabolin zu einem unentbehrlichen Hilfsmittel jeder Cortisontherapie werden, besonders in Fällen totaler Rindeninsuffizienz. Zur Frage der Einwirkungskonstanz des Durabolins ist zu sagen, daß bei unseren Experimenten die Dauer des Durabolineffektes von Fall zu Fall verschieden war. In 2 Fällen war die Wirkung noch am 4. Tage post injektionem deutlich, in anderen wiederum hatte der Corticoidwert schon am 2. Tage nach Behandlung wieder den Ausgangspunkt erreicht. Erhöhung der Dosis von 25 auf 50 mg ergab keine ausgesprochene Wirkungssteigerung. Im Allgemeinen dürften 25 mg des Hormons zur Therapierung genügen. Dieser Punkt bedürfte allerdings weiterer Untersuchungen.

#### V. Zusammenfassung:

Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über den Einfluß eines aus der Reihe der 19-Nor-Steroide entwickelten Androgens, des Durabolins, auf die Hyp.-NNR-Achse. Zunächst berichten wir aus der Literatur über die neuesten Erkenntnisse über das Stressproblem, das Geschehen zwischen HVL und NNR sowie Biogenese,

Chemie- und Stoffwechseleffekte der Corticosteroide wie Androgene. Besonderer Wert wird dabei zur Schaffung einer Vergleichsbasis für den experimentellen Teil der Arbeit auf frühere Erkenntnisse über die Bedeutung der Androgene im Eiweißhaushalt des Körpers sowie deren Einwirkung auf die NNR, gelegt. Auszüge aus einer kürzlich veröffentlichten Arbeit zeigen eindeutig, daß die schon seit langem beobachtete, hohe anabole Potenz der männlichen Sexualhormone, im 19-Nor-Testosteron-Phenyl-Propionat, dem Durabolin, ihre stärkste Prägung findet. Wir stellten uns dann die Aufgabe, auch den Rindeneffekt der neuen Substanz zu eruieren. Hierzu nahmen wir an 33 Patienten eine Messung der GC-Ausscheidung der NNR vor und nach einer Behandlung mit Durabolin unter normalen wie unter Stressbedingungen vor, um dann die augenscheinlichen Zusammenhänge zwischen der anabolen und corticalen Wirkung des 19-Nor-Steroids zu diskutieren. Für unsere Experimente stand uns, im Gegensatz zu den früheren Versuchen, die ausschließlich auf Untersuchungen der morphologischen und histologischen Veränderungen der NNR von Tieren beruhen, eine Methode zur direkten Messung der Corticoidausscheidung des Menschen zur Verfügung. Dabei erfaßten wir vorwiegend die Glucocorticoide Cortison und Hydrocortison. Die Prüfung der NNR-Tätigkeit während der Einwirkungsperiode des Durabolins ergab deutliche Verschiebungen der Hormonsekretion der Cortex. Sie drückte sich bei verminderter GC-Produktion in einer Erhöhung, bei normalen wie überhöhten Werten in einer Senkung der Ausschüttung aus. Der mittlere Wertanstieg betrug 60 %, der mittlere Abfall etwa 30 %. Daß dabei die Reaktionsbasis für eine zusätzliche Stresseinwirkung gut bleibt, evt. sogar verbessert wird, veranschaulichen die Ergebnisse einer Versuchsreihe, bei der wir unter mehrtägiger Kontrolle der Ausscheidungswerte vor und nach der Durabolininjektion eine zusätzliche ACTH-Infusion auf die Patienten einwirken ließen. Eine mäßige Stressbeantwortung durch die NNR ließ sich mit dem Androgen verbessern, eine zu stark dämpfen. Anschließend an den Bericht über unsere Untersuchungsergebnisse bringt dann die Arbeit Gedanken über die möglichen Ursachen der durch das Androgen ausgelösten Veränderungen im Wirkungsmechanismus zwischen NNR und Eiweißhaushalt sowie einige Vorschläge zur therapeutischen Verwendung des 19-Nor-Steroids.

# LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Orgapharmmitteilung vom 26.6. (1956)
- 2 Selye H.: Dt. med. Wochenschrift 76, 33/34, 1001 (1951)
- 3 " " : The Am. Journal of Medicine X, 5, 549 (1951)
- 4 " " : " " " " " " X, 5, 549 (1951)
- 5 Li u. Mitarb.: Journ. Biol. Chem. 149, 413 (1943)
- 6 Sayers G.: ibidem 149, 425 (1943)
- 7 Selye H.: Endocrinology 21, 169 (1937)
- 8 Selye H., Pentz u. Irene E.: Canad. M.A.J., 49, 264 (1943)
- 9 Selye H.: J. Clin. Endocr., 6, 117 (1946)
- 10 " " : Brit. Med. Journ. 2, 1129 (1949)
- 11 Collip J.B., Anderson E.M. u. Thomson D.L.: Lancet 2, 347 (1933)
- 12 Mason et al.: J. Clin. End. 8, 1 (1948)
- 13 Forsham et al.: ibidem 8, 15 (1948)
- 14 Sayers et al.: ibidem 9, 593 (1949)
- 15 Hench et al.: Proc. Staff. Meet., Mayo Clin. 24, 181 (1949)
- 16 Baher B.L.: Rec. Progress Hormone Res. 7, 331 (1952)
- 17 Taylor et al.: Endocrinology 45, 335 (1951)
- 18 Sayers et al.: J. of Clin. End. 9, 593 (1949)
- 19 Sonenberg et al.: Clin. ACTH, Vol. 1, 1 (1951)
- 20 Gordon et al.: Clin. ACTH, Vol. 2, 30 (1951)
- 21 Querido et al.: Acta Endocrinologica 6, 90 (1951)
- 22 Long C.N.H.: Rec. Progress Horm. Res. 7, 75 (1952)
- 23 Forestier C.: J. Clin. End. 11, 751 (1951)
- 24 Love W.D.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 75, 693 (1950)
- 25 O'Donnell et al.: Arch. Int. Med. 88, 28 (1951)
- 26 Sprague et al.: Clin. ACTH 2, 38 (1951)
- 27 Ingle et al.: Am. J. Physiol. 157, 99 (1949)
- 28 Grollmann A. u. Firror W.M.: J. Biol. Chem. 100, 429 (1933)
- 29 Reichstein T. u. Shoppee C.W.: Vit. and Horm. 1, 345 (1943)
- 30 Ber. über Tag. d. Soc. of End.: Nature 159, 765 (1947)
- 31 Reich H., Nelson D.H. u. Zaffaroni A.: J. Biol. Chem.  
187, 411 (1950)

- 32 Pincus et al.: Clin. ACTH, Philadelphia (1951)
- 33 Hechter et al.: Rec. Progress Horm. Res.: 6 (1951)
- 34 Long C.N.H.: ibidem 1, 99 (1947)
- 35 Sayers G.: Physiol. Revue 30, 241 (1954)
- 36 Butcher E.O.: Endocrinology 43, 30 (1948)
- 37 Engle L.: Rec. Progr. Horm. Res. 5, 335 (1950)
- 38 Schneider I.I.: J. Biol. Chem. 183, 365 (1950)
- 39 Flaschenträger u. Lehnartz: Lehrb. der Phys. Chem. II,  
1 b, 892
- 40 Thorn G.W.: J. Am. Med. As. (1954)
- 41 Dobrow u. Liebermann: Sympos. on Ster. Horm. 46 (1950)
- 42 Kokott H.: Dissertation (1957)
- 43 Hartenbach W.: M. Med. Woch. 13/14, 23 (1956)
- 44 Ingle D.J.: Symp. on Ster. Hormones 150 (1950)
- 45 Long C.N.H., Katzin D. u. Fry E.G.: Endocr. 26, 309 (1940)
- 46 Cuthbertson D.P.: Brit. J. Surg. 32, 505 (1936)
- 47 Long C.N.H.: Rec. Prog. Horm. Res. 1, 99 (1947)
- 48 Albright F.: Harvey Lectures 38, 123 (1942/43)
- 49 Clark J.: Federation Proc. 9, 161 (1950)
- 50 Hobermann H.D.: Yale, J. Biol. and Med. 22, 358, 362 (1950)
- 51 White A. u. Pincus G.: Rec. Progress Horm. Res. 4, 153 (1949)
- 52 Borden et al.: Federation Proc. 10, 367 (1954)
- 53 Sprague R.G.: Am. J. Med. 10, 567 (1951)
- 54 Ingbar et al.: Clin. ACTH 1, 130 (1951)
- 55 Clark J.: J. Biol. Chem. 200, 69 (1953)
- 56 Engel F.L.: Rec. Prog. Horm. Res. VI, 299 (1951)
- 57 Roberts S.: J. Biol. Chem. 200, 77 (1953)
- 58 Ingle D.J.: Endocrin. 29, 649 (1941)
- 59 Ingle et al.: Endocrin. 39, 32 (1946)
- 60 Gonn et al.: J. Lab. Clin. Med. 33, 651 (1948)
- 61 Chin C.Y. u. Needham D.N.: Biochem. J. 42, XIX (1948)
- 62 Levin u. Farber: Rec. Progr. Horm. Res. 7, 399 (1952)
- 63 Ingle D.J.: Symp. on Ster. Hormones 150 (1950)
- 64 Li et al.: Arch. Biochem. 23, 51 (1949)

- 65 Sturm A.: Helmeier, L. d. spez. path. Physiol. 462 (1955)
- 66 Sprague et al.: J. Clin. Investig. 26, 1198 (1947)
- 67 Lloyd C.N.: Rec. Prog. Horm. Res. 7, 469 (1952)
- 68 Documenta Geigy 136 (1953)
- 69 Ingle D.J. u. Kendall E.C.: Science 86, 245 (1937)
- 70 Ingle D.J.: Am. J. Physiol. 124, 369 (1938)
- 71 Winter C.A. et al.: Endocrinology 47, 60 (1950)
- 72 Conn et al.: J. Lab. and Clin. Med. 35, 504 (1950)
- 73 Documenta Geigy: 147 (1953)
- 74 Burton et al.: J. Clin. End. 11, 77 (1951)
- 75 Flaschenträger u. Lehnartz II, 1b, 893 (1954)
- 76 ibidem: I, 439 (1955)
- 77 ibidem: I, 443 (1955)
- 78 Kenyon A.T. et al.: Endocrin. 23, 135 (1938)
- 79 Loewe S. u. Voss H.E.: Klin. Wochenschr. 7, 1376 (1928)
- 80 Funk C. et al.: Am. J. Physiol. 92, 440 (1930)
- 81 Kochakian C.D.: Proc. Soc. Exp. Biol. Chem. 32, 1046 (1935)
- 82 Kochakian C.D. u. Murlin I.R.: J. Nutrition 10, 437 (1935)
- 83 Kochakian C.D. u. Murlin I.R.: Am. J. Physiol. 117, 642 (1936)
- 84 Thorn G.W. u. Engel L.L.: J. Exp. A. Med. 68, 299 (1938)
- 85 Kochakian C.D.: Endocrin. 21, 750 (1937)
- 86 Gaebler O.H. u. Tarnowski S.M.: Endocrin 33, 317 (1943)
- 87 Kochakian C.D.: Macy Conf. Met. Aspects Conval. 7, 97 (1944)
- 88 Kenyon A.T.: Hormone Conf., Mont Tremblent, Canada (1944)
- 89 Kochakian C.D.: Schweiz. Med. Wochenschr. 81, 985 (1951)
- 90 Kenyon et al.: Endocrin. 23, 135 (1938)
- 91 Kenyon et al.: ibidem 26, 26 (1940)
- 92 Kenyon et al.: J. Clin. End. 2, 690 (1942)
- 93 Sandford J.: ibidem 1, 931 (1941)
- 94 Bassett S.H.: Macy Conf. Metab. Asp. Convalesc. 6, 75 (1944)
- 95 Bassett S.H.: ibidem 3, 180 (1943)
- 96 Kenyon et al.: ibidem 2, 59 (1942)
- 97 Kenyon et al.: J. Clin. End. 3, 131 (1943)

|     |                                                                     |           |
|-----|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| 98  | Talbot N.B.: J. Clin. Invest. 22, 583                               | (1943)    |
| 99  | Browne J.S.G. u. Schenker V.: Macy Conf. Metab. Asp.<br>Conv. 2, 49 | (1942)    |
| 100 | Kenyon et al.: ibidem 2, 67                                         | (1947)    |
| 101 | Bassett S.H. et al.: J. Clin. Endocrin. 3, 400                      | (1943)    |
| 102 | Bassett S.H. et al.: Macy C.M.A. Con. 3, 178                        | (1943)    |
| 103 | Kenyon A.T.: ibidem 3, 128                                          | (1943)    |
| 104 | Albright F.: Harvey Lectures, Series 38, 123                        | (1942/43) |
| 105 | Bassett S.H.: Macy C.M.A. Conv. 9, 45                               | (1945)    |
| 106 | Abels J.C. et al.: J. Clin. End. 4, 198                             | (1944)    |
| 107 | Eidelsberg J. et al.: J. Clin. End. 2, 392                          | (1942)    |
| 108 | Eisenberg E. et al.: Endocrinology 45, 113                          | (1949)    |
| 109 | Bassett S.H. et al.: Macy C.M.A. Conv. 10, 261                      | (1945)    |
| 110 | Samuels L.T.: J. Clin. End. 2, 649                                  | (1942)    |
| 111 | Howard J.E.: Trans. Ass. Am. Physicians 57, 212                     | (1942)    |
| 112 | Kenyon A.T.: Macy C.M.A. Conv. 11, 87                               | (1945)    |
| 113 |                                                                     |           |
| 114 | Selye H.: J. Am. Med. Ass. 115, 224                                 | (1940)    |
| 115 | Greep R.O. u. Jones J.C.: Rec. Progr. Horm. Res. 5, 197             | (1950)    |
| 116 | Bennet T. u. Evans H.J.: Anat. Rec. 108, 597                        | (1950)    |
| 117 | Teppermann J. u. Teppermann H.M.: End. 41, 187                      | (1947)    |
| 118 | Claesson u. Hillarp N.A.: Acta Phys. Skand. 14, 102                 | (1947)    |
| 119 | Selye H.: Endocrinology 21, 109                                     | (1937)    |
| 120 | Cutuly u. Mc Cullagh: Proc. Soc. Exp. Biol. u. Med. 38, 818         | (1938)    |
| 121 | Leetham u. Brent: ibidem 52, 341                                    | (1943)    |
| 122 | Leonard: ibidem 51, 302                                             | (1944)    |
| 123 | Lewis R.A. et al.: Endocrin. 45, 564                                | (1949)    |
| 124 | Selye H.: Proc. Soc. Exp. Biol. u. Med. 46, 142                     | (1941)    |
| 125 | Hall K. u. Korechevsky V.: J. Physiol. 91, 365                      | (1938)    |
| 126 | Greep R.O. u. Jones J.C.: Rec. Progr. Horm. Res. 5, 197             | (1950)    |
| 127 | Selye H. et al.: Proc. S. Exp. B. u. Med. 54, 141                   | (1943)    |
| 128 | Jones J.C.: Am. J. Anat. 86, 371                                    | (1950)    |
| 129 | Zizine A. et al.: Endocrin. 47, 97                                  | (1950)    |
| 130 | Lewis R.A. et al.: Endocrin. 47, 6                                  | (1950)    |

- 131 Winther C.A. et al.: End. 52, 123 (1953)
- 132 Gaunt R. et al.: Endocrin. 52, 407 (1953)
- 133 Winther C.A. u. Hollings H.L.: J. Pharm. Exp. Ther.  
103, 366 (1951)
- 134
- 135 Wells B.B. u. Kendall E.C.: Proc. Staff Meet. Mayo  
Clinic 15, 324 (1940)
- 136 Stebbins R.B.: Fed. Proc. 9/I, 345 (1950)
- 137 Sayers G. u. Sayers M.A.: Rec. Prog. Horm. Res. II (1948)
- 138 Ott A.C. et al.: J. Clin. End. 12, 15 (1952)
- 139 Hewett C.L.: Pharm. Departm. Organon Lab., Scotland (1954)
- 140 Dekanski J. u. Chapman R.N.: Brit. J. Pharm. 8, 271 (1953)
- 141 Overbeck G.A.: Persönliche Veröffentl. (1952)
- 142 Hershberger L.G. et al.: Proc. Soc. Exp. B. u. M. 83, 175 (1953)
- 143 Eisenberg E.: Journal Pharm. u. Exp. Ther. 99, 38 (1950)
- 144 Baher W.H.: J. Clin. End. u. Metab. Vol. 15, 7, 848 (1955)
- 145 Holthaup D.E. et al.: ibidem (1955)
- 146 Saunders F.J. u. Drill V.A.: End. 58, 567 (1956)
- 147 Overbeck G.A. u. De Vinner J.: Acta End. 22, 303, 56 (1956)
- 148 Stafford R.O. et al.: Proc. S. E. B. u. M. 86, 322 (1954)
- 149 Barnes: ibidem 87, 35 (1954)
- 150 Overbeck G.A. u. De Vinner J.: Acta End. 24, 209 (1957)
- 151 Staudinger H.J. u. Schmeisser M.: Z. Phys. Chem. 233, 94 (1948)
- 152 Porter C. u. Silber R.H.: J. Biol. Chem. 185, 201 (1951)
- 153 Bauer J. u. Karl J.: D. Med. W. 58, 76, 1528 (1951)
- 154 Then F.: Dissertation (1957)

## Lebenslauf

Am 2. 4. 1933 wurde ich, Theo Regensburger, als Sohn des Regierungsrats Dr. Fritz Regensburger und seiner Ehefrau Maria, geb. Giuliani, in Landau/Pfalz geboren und röm.-kath. getauft. Noch im gleichen Jahr siedelte meine Familie nach München/Waldtrudering über, wo wir seither unseren Wohnsitz haben.

1939 - 43 besuchte ich daselbst die ersten vier Klassen der Volksschule und wechselte 1943 an das Wilhelmsgymnasium zu München über, wo ich nach neun Schuljahren im Juli 1952 mein Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1952/53 begann ich das Studium der Medizin an der Universität München, legte dort im Frühjahr 1955 die ärztliche Vorprüfung ab und beschloße mein Studium im Juni 1958 mit der ärztlichen Staatsprüfung.









